

7

No.7

(19) 日本国特許庁 (J P) (12) 公表特許公報 (A) (11) 特許出願公表番号
特表2003-518011
(P2003-518011A)
(43) 公表日 平成15年6月3日(2003.6.3)

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	特許出願(参考)
C 07 D 233/76		C 07 D 233/76	4 C 0 6 3
A 61 K 31/4178		A 61 K 31/4178	4 C 0 8 6
31/506		31/506	
31/5377		31/5377	
A 61 P 1/04		A 61 P 1/04	

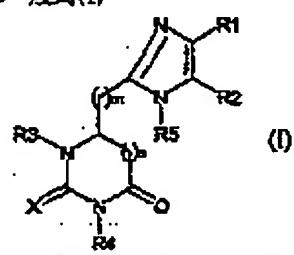
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全182頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2001-514294(P2001-514294)	(71) 出願人	ソシエテ・ド・コンセイユ・ド・ルシエル シエ・エ・ダツブリケーション・シヤン テイフイツク・(エス・セー・エール・ア ー・エス) SOCOETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D ' APPLICATIONS SCIEN TIFIQUES (S. C. R. A. S.) フランス国、75015・パリ、リュ・デュ・ ドクトゥール・ブランシュ 51/53
(86) (22) 出願日	平成12年7月28日(2000.7.28)	(74) 代理人	弁理士 八木田 茂 (外2名)
(85) 翻訳文提出日	平成14年1月30日(2002.1.30)		
(86) 国際出願番号	PCT/FR00/02164		
(87) 国際公開番号	WO01/009090		
(87) 国際公開日	平成13年2月8日(2001.2.8)		
(31) 優先権主張番号	99/09886		
(32) 優先日	平成11年7月30日(1999.7.30)		
(33) 優先権主張国	フランス (FR)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヒダントイン類、チオヒダントイン類、ピリミジンジオン類及びデオキソピリミジノン類の新規誘導体、その製造方法並びにその医薬としての使用

(57) 【要約】
本発明は、ソマトスタチンレセプターの1種(又は数種)が関与する病理学的状態又は病気の治療用の化合物であって、次の一般式(I)

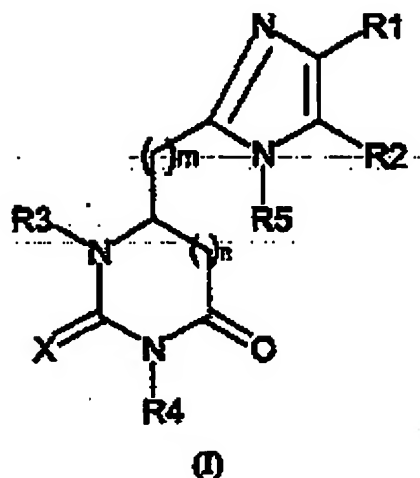


(式中、R1 は特に置換されていてもよい炭素環式又は複素環式アリール基あるいは置換されていてもよい複素環式非芳香族基を表し; R2 はH原子、アルキル基、置換されていてもよいアリール基を表し; R3 はH原子又は基-(CH₂)₀₋₇を表し; R4 は特にアルキル基、シクロアルキル基、ビス-アリールアルキル基又はジアリールアルキル基、基-Y1-(CH₂)₀₋₇、フェニル(X1)、置換されていてもよい炭素環式又は複素環式アリール基、置換されていてもよい複素環式非芳香族基を表し; X1 はそれが存

在する場合には、H原子、Cl原子、F原子、Br原子、I原子、CF₃基、NO₂基、OH基、NH₂基、CN基、N₃基、-OCF₃基、アルキル基、アルコキシ基、基-S-アルキル、基-(CH₂)₀₋₇、-NH₂、基-(CH₂)₀₋₇、-NH-7/8、基-(CH₂)₀₋₇、-N-7/8からなる群から独立して選択され; Y1 はO原子、S原子、NH基又は結合手を表し; R4 は-(CH₂)₀₋₂₄を表し; Z4 は特にアミノ基、アルキルアミノ基、N,N-ジアリールアミノ基を表し; R5 は特に水素原子又はアルキル基を表し; XはO又はS原子を表し; pはそれが存在する場合には、それぞれ独立して0又は1~6の整数であり; qはそれが存在する場合には、それぞれ独立して1~5の整数であり; nは0又は1を表し; 且つmは、nが0を表す場合には1、2又は3を表し、nが1を表す場合には0又は1を表す) で示される化合物に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ラセミ体、鏡像異性体又はこれらの全ての組み合わせの形態の次の一般式(I)：



〔式中、

R¹ は (C₁～C₁₂)アルキル基、基-(C₆～C₆)アルキル-C(O)-O-Z¹、
基-(C₆～C₆)アルキル-C(O)-NH-(CH₂)_p-Z² 又は置換されていてもよいアリール基を
表し、

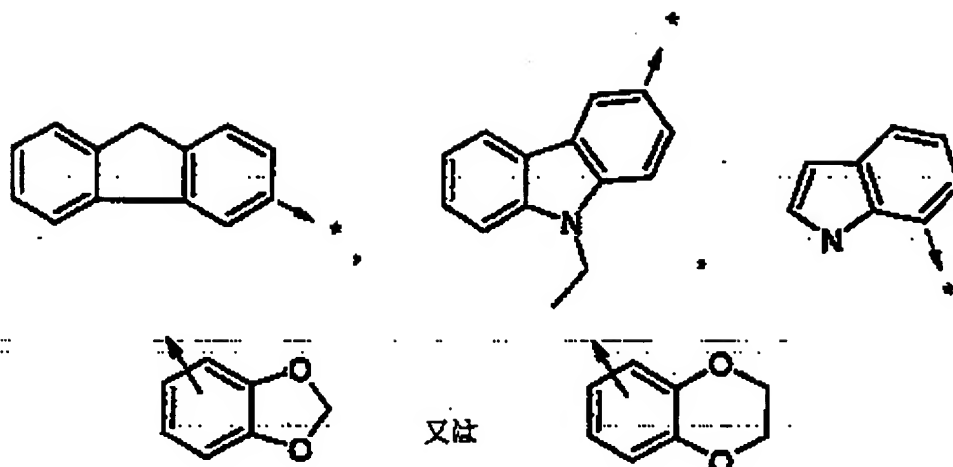
Z¹ はH原子、(C₁～C₆)アルキル基、基-(CH₂)_p-アリールを表し；

Z² はアミノ基、(C₁～C₁₂)アルキルアミノ基、(C₃～C₈)シクロアルキル
アミノ基、N,N-ジ-(C₁～C₁₂)アルキルアミノ基、基-NH-C(O)-O-(CH₂)_p-フェニ
ル、基-NH-C(O)-O-(CH₂)_p-(C₁～C₆)アルキル、置換されていてもよい炭素環式又
は複素環式アリール基 あるいは置換されていてもよい複素環式非芳香族基を表
し；

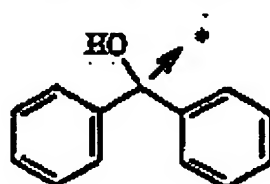
R² はH原子、(C₁～C₁₂)アルキル基、置換されていてもよいアリール基を
表し；

R³ はH原子又は基-(CH₂)_p-Z³を表し；

Z³ は(C₁～C₁₂)アルキル基、(C₁～C₁₂)アルケニル基、(C₃～C₈)シクロ
アルキル基、基-Y¹-(CH₂)_p-フェニル(X¹)_n、基-S-(C₁～C₁₂)アルキル、
基-S-(C₁～C₁₂)アルキル-S-S-(C₁～C₁₂)アルキル、置換されていてもよい炭素環式又は複
素環式アリール基、特に下記に示す基：



のうちの一つ、置換されていてもよい複素環式非芳香族基、ビス-アリールアルキル基又はジアリールアルキル基 あるいは次の基：

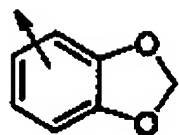


を表し：

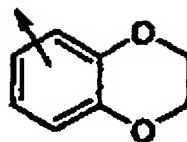
Y1 はO原子、S原子、NH基又は結合手を表し；

R4 は基 $-(CH_2)_p-Z^4$ を表し；

Z⁴ はアミノ基、(C₁~C₁₂)アルキル基、(C₃~C₈)シクロアルキル基、(C₁~C₁₂)アルキルアミノ基、N,N-ジ-(C₁~C₁₂)アルキルアミノ基、アミノ(C₃~C₈)シクロアルキル基、アミノ(C₁~C₆)アルキル(C₃~C₈)シクロアルキル(C₁~C₆)アルキル基、炭素環式又は複素環式アミノアリール基、(C₁~C₁₂)アルコキシ基、(C₁~C₁₂)アルケニル基、基-N-C(O)O(C₁~C₆)アルキル、置換されていてもよい炭素環式又は複素環式アリール基、置換されていてもよい複素環式非芳香族基、ビス-アリールアルキル基、ジ-アリールアルキル基あるいは下記に示す基：



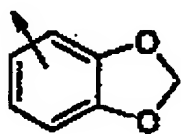
又は



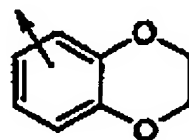
のうちの一つを表すか、あるいはZ4は基-N(R6)(R7) (式中、R6及びR7はこれらが結合している窒素原子と一緒になって5～7員複素環を形成する)を表し；

R5は水素原子、基-(CH₂)_p-C(O)-(CH₂)_p-Z5、-(CH₂)_p-Z5、-(CH₂)_p-OZ5又は-(C₁～C₆)アルキル-C(O)-NH-(CH₂)_p-Z5を表し；

Z5は-(C₁～C₁₂)アルキル基、ベンゾ[b]チオフェン基、フェニル基、ナフチル基、ベンゾ[b]フラニル基、チオフェン基、イソオキサゾリル基、インドリル基及び下記の基：



又は



からなる群の中から選択される置換されていてもよい基を表し；

但し、置換されていてもよい基又は置換されていてもよいフェニル基は、1個又はそれ以上の置換基、好ましくはCl原子、F原子、Br原子、I原子、CF₃基、NO₂基、OH基、NH₂基、CN基、N₃基、-OCF₃基、(C₁～C₁₂)アルキル基、(C₁～C₁₂)アルコキシ基、基-(CH₂)_p-フェニル-(X1)_q、基-NH-CO-(C₁～C₆)アルキル、基-NH-C(O)O-(C₁～C₆)アルキル、基-S-(C₁～C₆)アルキル、基-S-フェニル-(X1)_q、基-O-(CH₂)_p-フェニル-(X1)_q、基-(CH₂)_p-C(O)-O-(C₁～C₆)アルキル、基-(CH₂)_p-C(O)-(C₁～C₆)アルキル、基-O-(CH₂)_p-NH₂、基-O-(CH₂)_p-NH(C₁～C₆)アルキル、基-O-(CH₂)_p-N-ジ[(C₁～C₆)アルキル]及び基-(C₁～C₁₂)アルキル-(X1)_qからなる群の中から独立して選択される基の1個又はそれ以上で置換されていてもよいものであり、

X1はそれが存在する場合には、H原子、Cl原子、F原子、Br原子、I原子、CF₃基、NO₂基、OH基、NH₂基、CN基、N₃基、-OCF₃基、(C₁～C₁₂)アルキル基、(C₁～C₁₂)アルコキシ基、基-S-(C₁～C₆)アルキル、基-(CH₂)_p-アミノ、

基-(CH₂)_p-NH-(C₁~C₆)アルキル、基-(CH₂)_p-N-ジ[(C₁~C₆)アルキル]、基-(CH₂)_p-フェニル
及び基-(CH₂)_p-N-(C₃~C₆)シクロアルキルからなる群の中から独立して選択され；

pはそれが存在する場合には、それぞれ独立して0又は1~6の整数であり；

qはそれが存在する場合には、それぞれ独立して1~5の整数であり；

XはO原子又はS原子を表し；

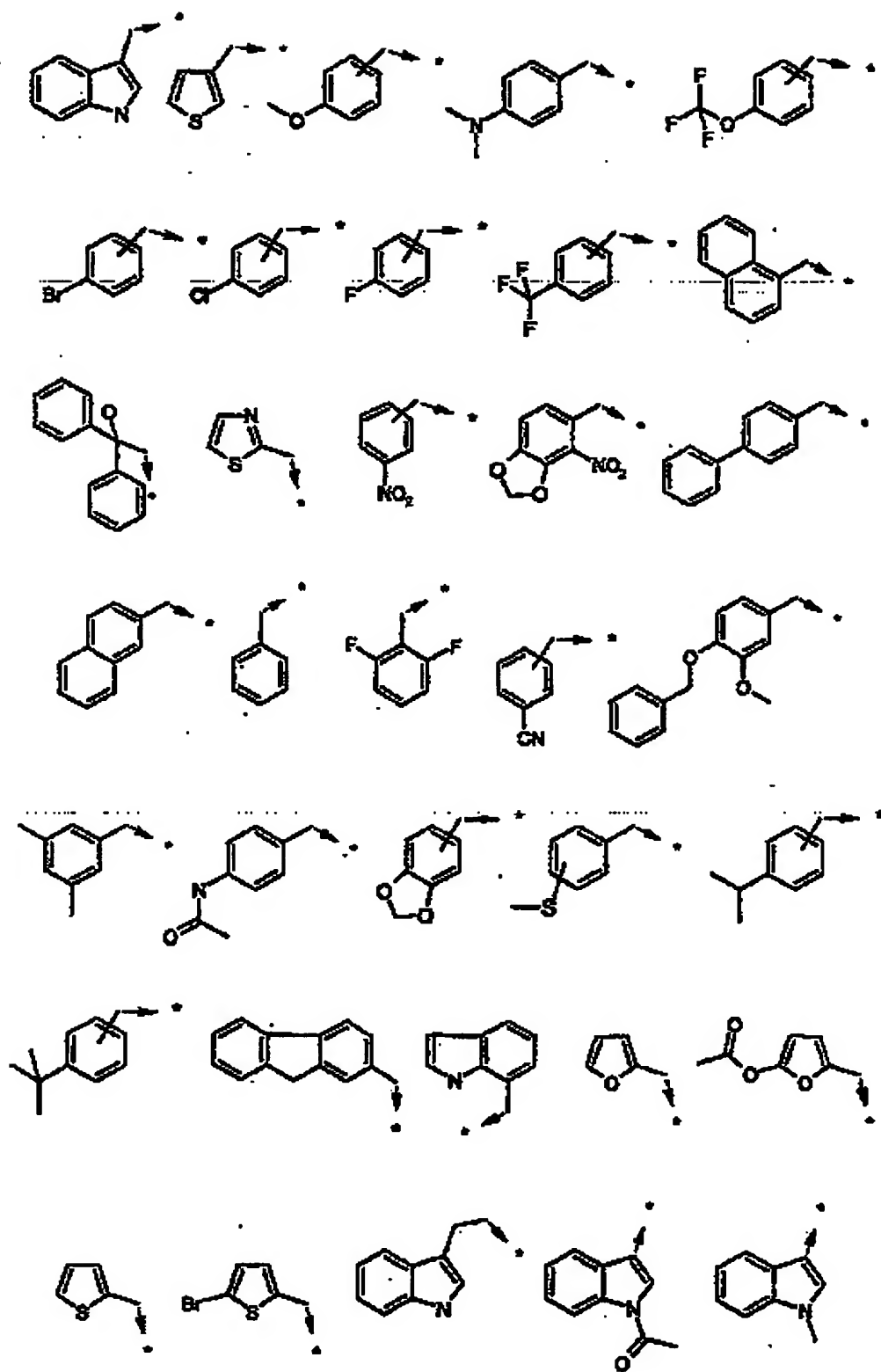
nは0又は1を表し；且つ

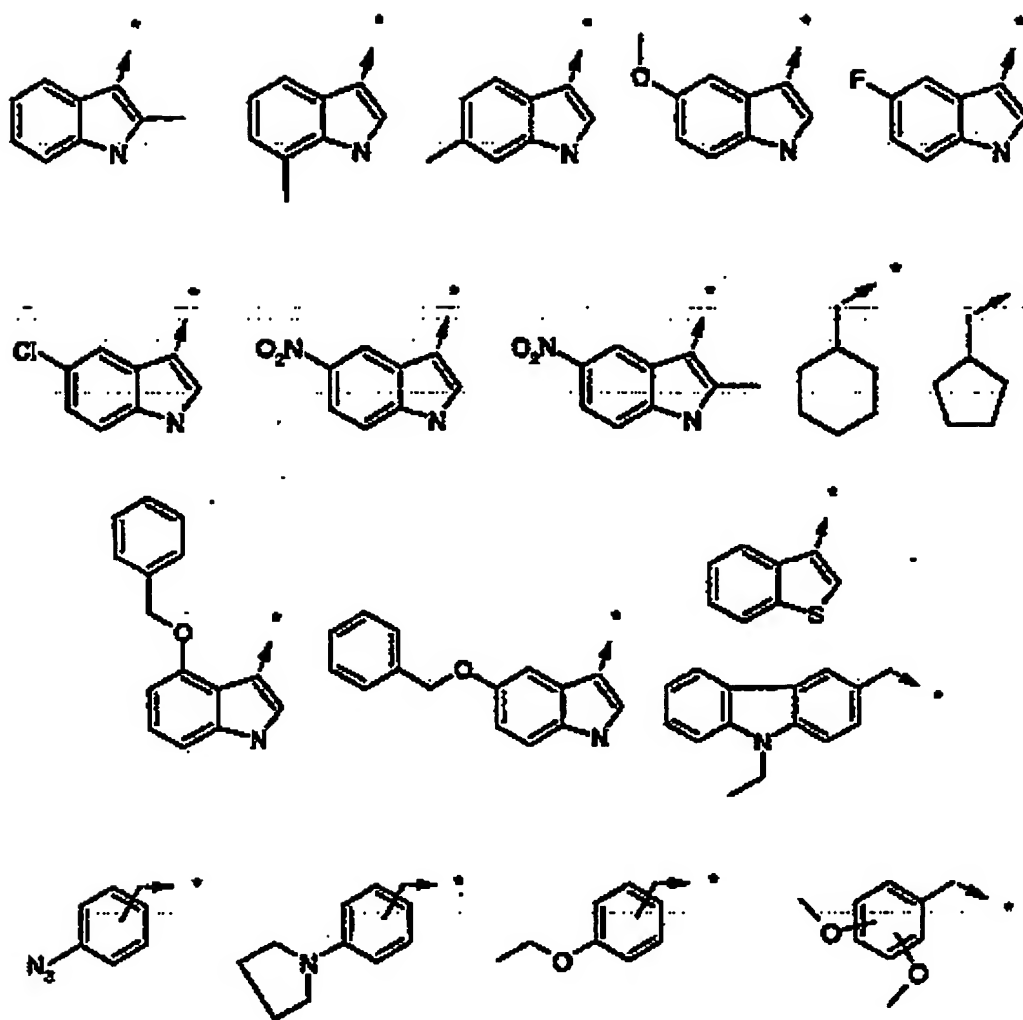
mは、nが0を表す場合には1、2又は3を表し、nが1を表す場合には0又は1を表す]で示される化合物。

【請求項2】 R¹が置換されていてもよいアリール基を表し；

R²がH原子又はアルキル基を表し；

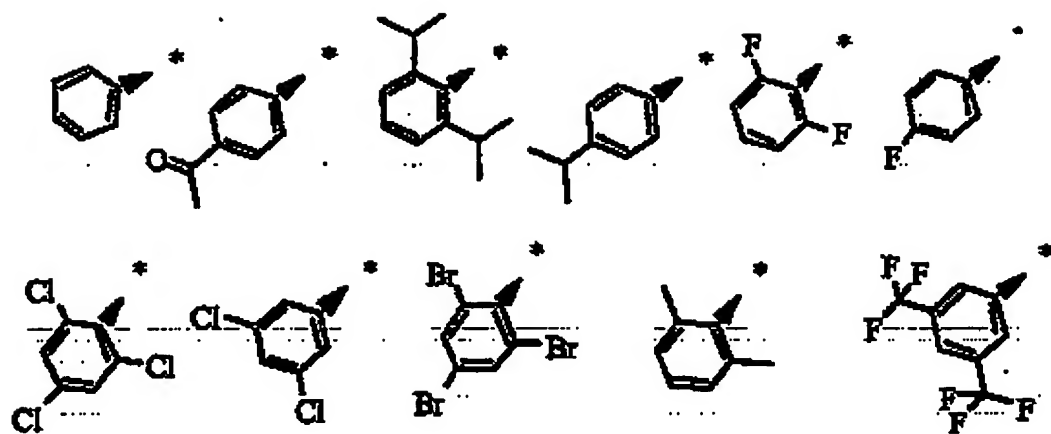
R³が下記の基：

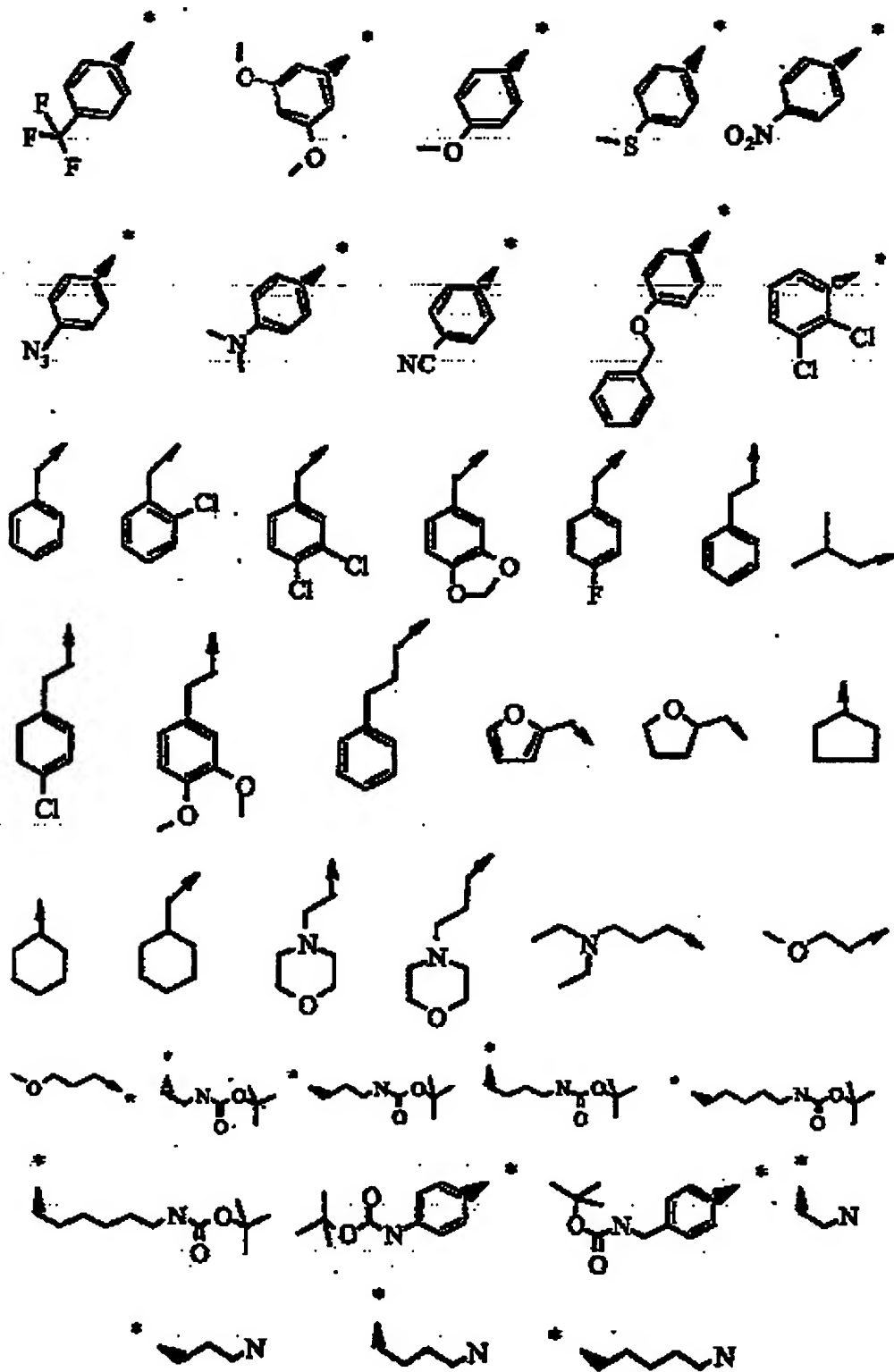


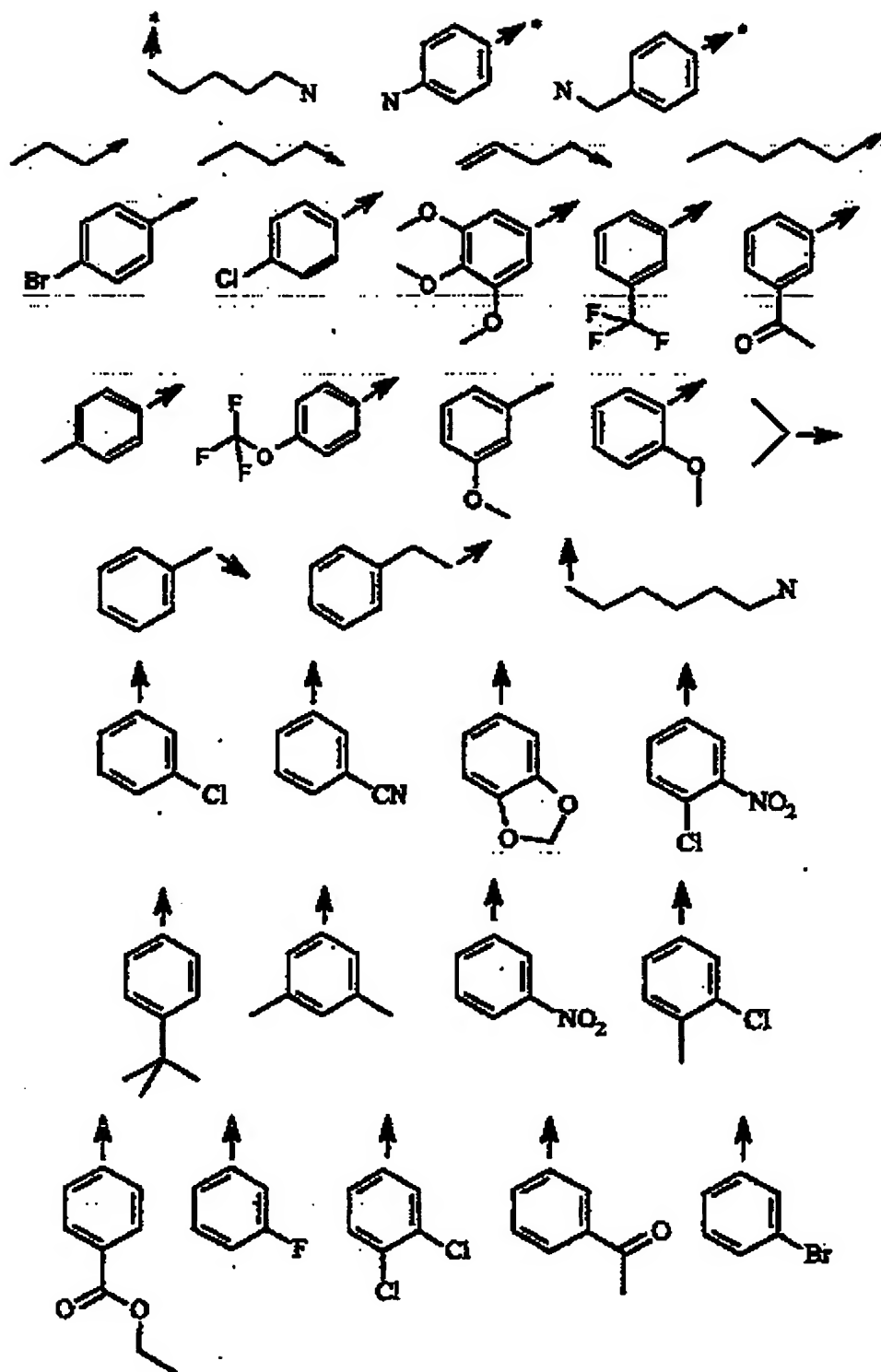


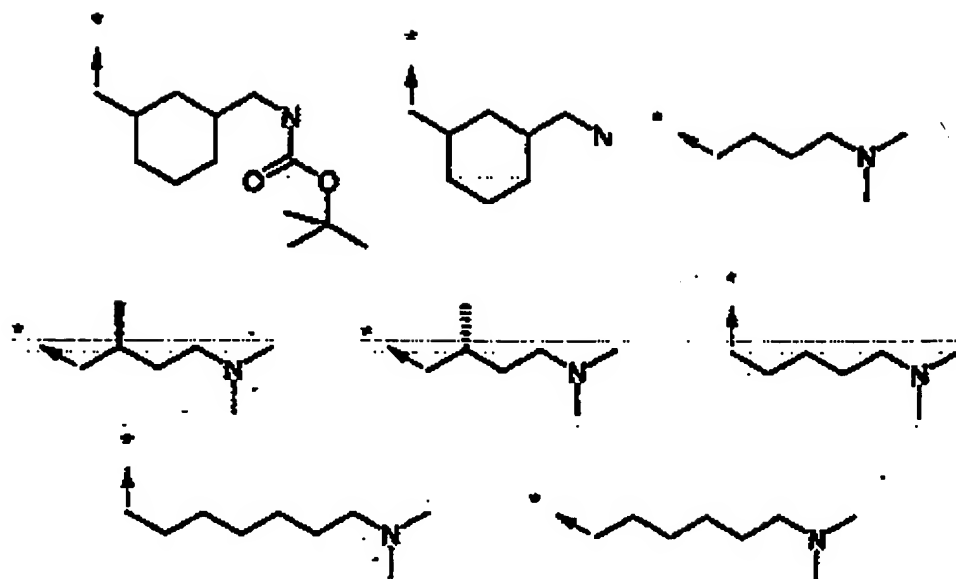
の中の一つを表し；

R⁴ が下記の基：









の中の一つを表し；

R^5 がH原子又はアルキル基を表す；

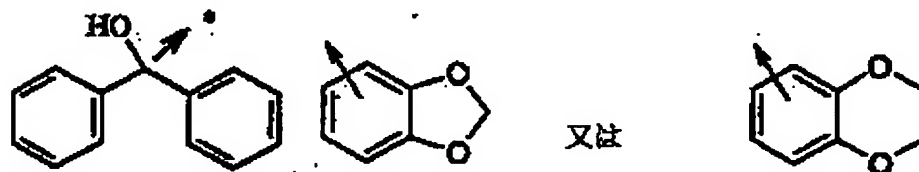
ものであることを特徴とする請求項1に記載の化合物。

【請求項3】 R^1 がハロゲン原子、 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキル基、 $(C_1 \sim C_{12})$ アルコキシ基又はニトロ基で置換されていてもよいフェニル基を表し；

R^2 及び R^5 がH原子又はアルキル基を表し；

R^3 がH原子又は基 $-(CH_2)_p-Z^3$ を表し；

Z^3 が $(C_1 \sim C_{12})$ アルキル基、 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル基、基 $-Y^1-(CH_2)_p$ -フェニル $-(X^1)_n$ 、置換されていてもよい炭素環式又は複素環式アリール基、置換されていてもよい複素環式非芳香族基、ビス-アリアルアルキル基、ジアリアルアルキル基 あるいは下記の基：



の中の一つを表し；

Y^1 がO原子、S原子、NH基又は結合手を表し；

R^4 が基 $-(CH_2)_p-Z^4$ を表し；

Z4 がアミノ基、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル基、 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキルアミノ基、 N,N -ジ- $(C_1 \sim C_{12})$ アルキルアミノ基、アミノ $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル基、アミノ $(C_3 \sim C_6)$ アルキル $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基、炭素環式又は複素環式アミノアリール基、置換されていてもよい炭素環式又は複素環式アリール基、置換されていてもよい複素環式非芳香族基、ビス-アリールアルキル基、ジ-アリールアルキル基あるいは下記に示す基：



のうちの一つを表し；

但し、置換されていてもよい基又は置換されていてもよいフェニル基は、1個又はそれ以上の置換基、好ましくはCl原子、F原子、Br原子、I原子、 CF_3 基、 NO_2 基、OH基、 NH_2 基、CN基、 N_3 基、 $-OCF_3$ 基、 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキル基、 $(C_1 \sim C_{12})$ アルコキシ基、基- $(CH_2)_p$ -フェニル- $(X1)_q$ 、基-NH-CO- $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、基-NH-C(O)O- $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、基-S- $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、基-S-フェニル- $(X1)_q$ 、基-O- $(CH_2)_p$ -フェニル- $(X1)_q$ 、基- $(CH_2)_p$ -C(O)-O- $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、基- $(CH_2)_p$ -C(O)- $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、基-O- $(CH_2)_p$ - NH_2 、基-O- $(CH_2)_p$ -NH $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、基-O- $(CH_2)_p$ -N-ジ- $[(C_1 \sim C_6)$ アルキル]及び基- $[(C_1 \sim C_{12})$ アルキル- $(X1)_q]$ からなる群の中から独立して選択される基の1個又はそれ以上で置換されていてもよいものであり、

X1 はそれが存在する場合には、H原子、Cl原子、F原子、Br原子、I原子、 CF_3 基、 NO_2 基、OH基、 NH_2 基、CN基、 N_3 基、 $-OCF_3$ 基、 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキル基、 $(C_1 \sim C_{12})$ アルコキシ基、基-S- $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、基- $(CH_2)_p$ -アミノ、基- $(CH_2)_p$ -NH- $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、基- $(CH_2)_p$ -N-ジ- $[(C_1 \sim C_6)$ アルキル]、基- $(CH_2)_p$ -フェニル及び基- $(CH_2)_p$ -N- $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキルからなる群の中から独立して選択され；

p はそれが存在する場合には、それぞれ独立して0又は1～6の整数であり；

q はそれが存在する場合には、それぞれ独立して1～5の整数である；

ことを特徴とする請求項1に記載の化合物。

【請求項4】 R¹ がハロゲン原子、(C₁~C₁₂)アルキル基、(C₁~C₁₂)アルコキシ基又はニトロ基で置換されていてもよいフェニル基を表し；

R² 及びR⁵ がH原子又はアルキル基を表し；

R³ が基-(CH₂)_p-Z³を表し；

Z³ が (C₃~C₆)シクロアルキル基を表すか、あるいはフェニル基、ナフチル基、フラニル基、チオフェン基、インドリル基、ピロリル基及びベンゾチオフェン基の中から選択される基で置換されていてもよい基を表し；

R⁴ が基-(CH₂)_p-Z⁴を表し；

Z⁴ がアミノ基、(C₁~C₁₂)アルキルアミノ基、N,N-ジ-(C₁~C₁₂)アルキルアミノ基又はアミノ(C₁~C₆)アルキル(C₃~C₆)シクロアルキル(C₁~C₆)アルキル基を表し；

XがS原子を表し；

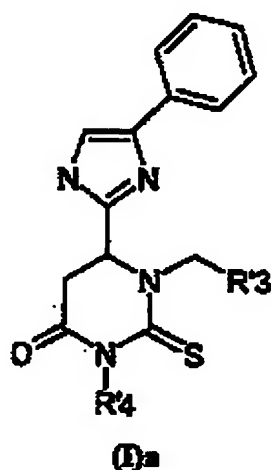
pはそれが存在する場合には、それぞれ独立して0又は1~6の整数であり；

mが0、1又は2を表し；且つ

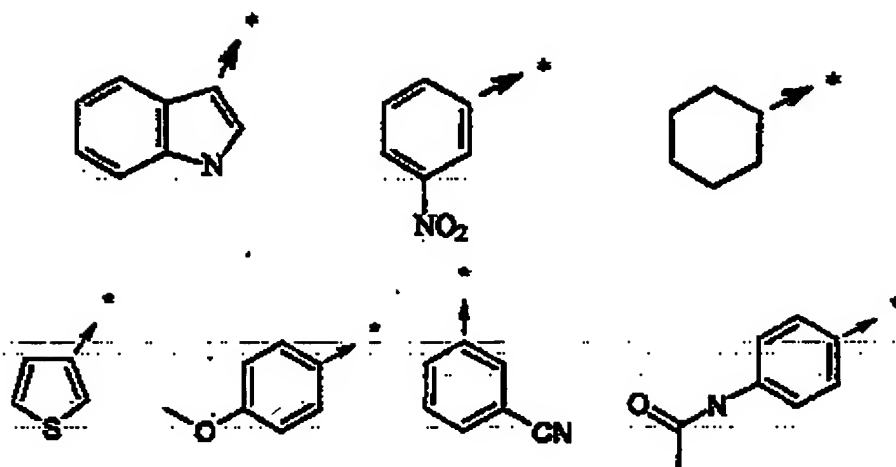
nが0又は1を表す；

ことを特徴とする請求項3に記載の化合物。

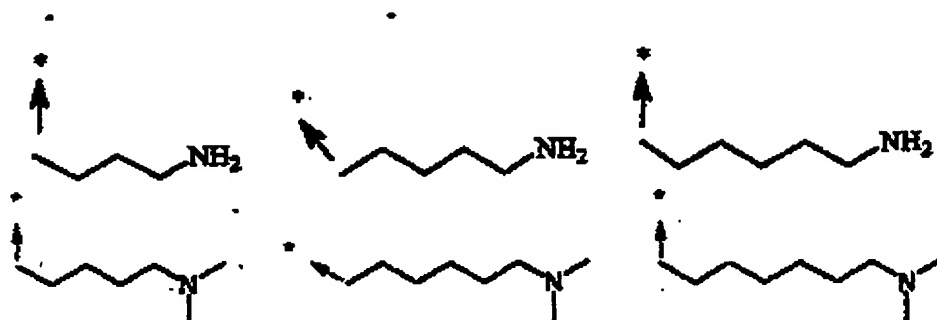
【請求項5】 次の一般式(I)a：



(式中、R³ は下記に示す基：

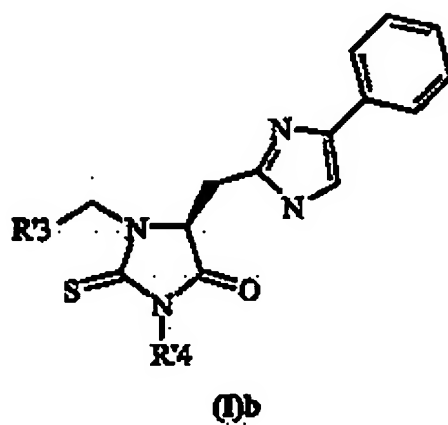


の中の一つを表し；且つR'4 は下記に示す基：

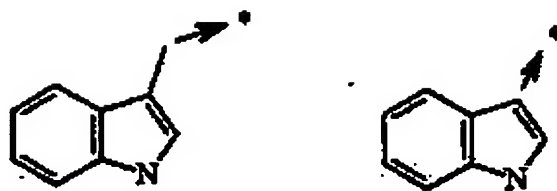


の中の一つを表す) で示される化合物：

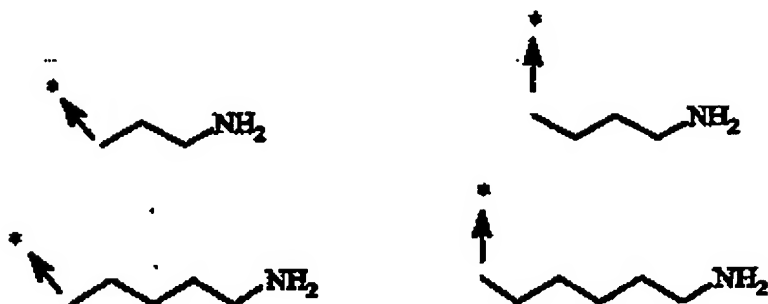
次の一般式(I)b：



(式中、R'3 は下記に示す基：

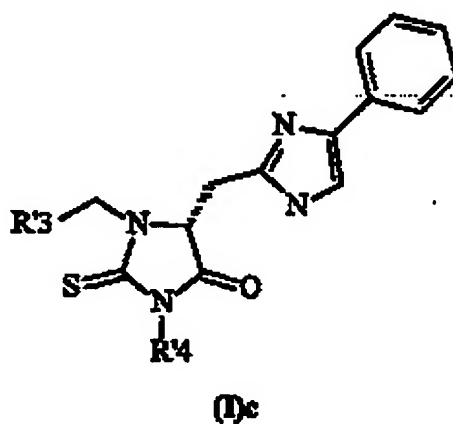


の中の一つを表し；且つR⁴ は下記に示す基：



の中の一つを表す) で示される化合物；又は

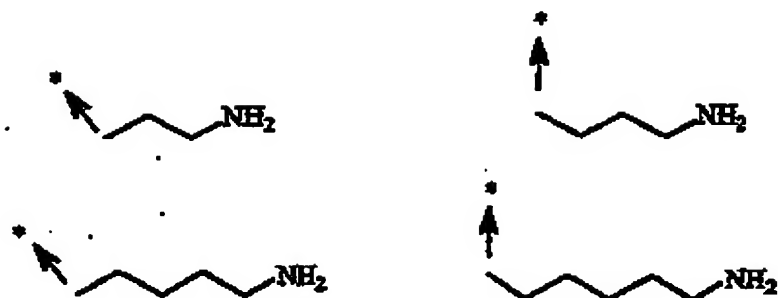
次の一般式(I)c：



(式中、R³ は下記に示す基：

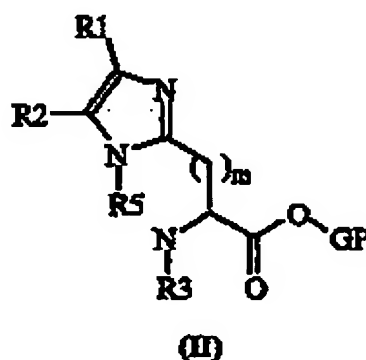


の中の一つを表し；且つR⁴ は下記に示す基：

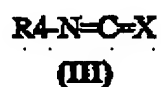


の中の一つを表す)で示される化合物であることを特徴とする請求項4に記載の化合物。

【請求項6】 請求項1に記載の一般式(I)で示され、式中のnが0を表す化合物の製造方法であって、次の一般式(II)：



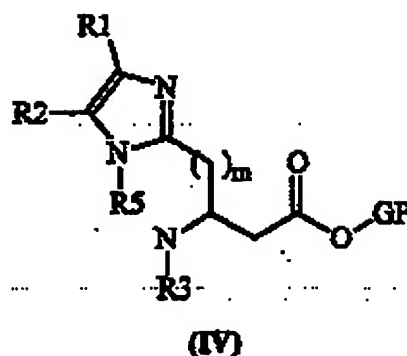
〔式中、m、R¹、R²、R³及びR⁵は請求項1に記載の一般式(I)における意義と同一の意義を有し、且つ基-O-GPはアルコールから誘導される脱離性保護基、特にベンジルオキシ基、メトキシ基又はtert-ブトキシ基である〕で示される化合物を、非プロトン性溶媒中で、次の一般式(III)：



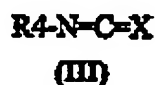
〔式中、R⁴及びXは請求項1に記載の一般式(I)における意義と同一の意義を有する〕で示されるイソシアネート又はイソチオシアネートを用いて、好ましくは第三級塩基の存在下で、好ましくは20~70℃の温度で約1~24時間処理することを特徴とする請求項1に記載の一般式(I)で示され、nが0を表す化合物の製造方法。

【請求項7】 請求項1に記載の一般式(I)で示され、式中のnが1を表す化

化合物の製造方法であって、次の一般式(IV)：

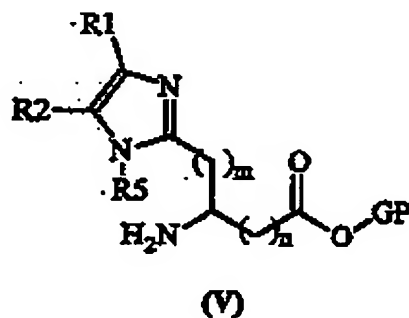


〔式中、 m 、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^5 は請求項1に記載の一般式(I)における意義と同一の意義を有し、且つ基-O-GPはアルコールから誘導される脱離性保護基、特にベンジルオキシ基、メトキシ基又はtert-ブトキシ基である〕で示される化合物を、非プロトン性溶媒中で、次の一般式(III)：



〔式中、 R^4 及び X は請求項1に記載の一般式(I)における意義と同一の意義を有する〕で示されるイソシアネート又はイソチオシアネートを用いて、好ましくは第三級塩基の存在下で、好ましくは20～70℃の温度で約1～48時間処理することを特徴とする請求項1に記載の一般式(I)で示され、式中の n が1を表す化合物の製造方法。

【請求項8】 請求項1に記載の一般式(I)で示される化合物の製造方法における新規工業用化合物及び中間体としての次の一般式(V)：



〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 及び n は請求項1に記載の一般式(I)における意義と同

一の意義を有し、基-O-GPはアルコールから誘導される脱離性保護基、特にベンジルオキシ基、メトキシ基又はtert-ブトキシ基である]で示される化合物。

【請求項9】

— (2S)-2-アミノ-3-[(4-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]プロパン酸ベンジル；

— (2R)-2-アミノ-3-[(4-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]プロパン酸ベンジル；

— (2S)-2-アミノ-3-[(4-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]ブタン酸ベンジル；又は

— (2R)-2-アミノ-3-[(4-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]ブタン酸ベンジル；

であることを特徴とする請求項8に記載の化合物。

【請求項10】 医薬としての請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物又はその製薬学的に許容し得る塩。

【請求項11】 有効成分として請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物又はその製薬学的に許容し得る塩を含有する医薬組成物。

【請求項12】 ソマトスタチンレセプターの1種（又はそれ以上）が関与する病理学的状態又は病気を治療する医薬を製造するための、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物又はその製薬学的に許容し得る塩の使用。

【請求項13】 治療すべき病理学的状態又は病気が下記の病理学的状態又は病気：すなわち、先端巨大症、下垂体腺腫、クッシング病、ゴナドトロピノーマ及びブラクチノーマ（ブラクチン産生脳下垂体腺腫）、グルココルチコイドの異化副作用、インスリン依存性糖尿病、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎障害、症候群X、ダウソ症、脈管障害、血管形成術、甲状腺機能亢進症、巨人症、胃腸膵臓内分泌腫瘍 例えばカルチノイド症候群、VIP腺腫、島細胞腫（インスリノーマ）、膵島細胞腫、高インスリン血症、グルカゴン産生腫瘍、ガストリン産生腫瘍及びソリンジャー・エリソン症候群、GRF腺腫、並びに食道静脈瘤の急性出血、潰瘍、胃食道逆流、胃十二指腸逆流、膵臓炎、腸皮膚瘻孔、膵臓瘻孔；さらには下痢、後天性免疫不全症候群の難治性の下痢、慢性続発性の下痢、過敏性腸管症候群に

関連した下痢、薬物療法に起因する下痢、ガストリン放出ペプチド関連疾患、腸移植片に関連した種々の二次性の病気、門脈圧亢進症、並びに硬変をもつ患者の静脈瘤出血、胃腸出血、胃十二指腸潰瘍出血、移植血管出血、クローン病、全身性硬化症、ダンピング症候群、小腸症候群、低血圧症、強皮症及び甲状腺髄質癌；細胞異常増殖関連疾病、例えば癌、特に乳癌、前立腺癌、甲状腺癌並びに膀胱癌及び結腸直腸癌、線維症、特に腎臓の線維症、肝臓の線維症、肺の線維症、皮膚の線維症及び中枢神経系の線維症並びに鼻の線維症、並びに化学療法によって誘発される線維症；並びにその他の治療分野における、頭痛、例えば下垂体腫瘍、疼痛、関節炎のような炎症性疾患、突然発作、化学療法に関連した頭痛、傷の癒着痕化；發育不全によって生ずる腎不全症、高脂血症、肥満症及び肥満症に関連した發育不全症、子宮發育不全症、骨格形成異常症、ヌーナン症候群、睡眠時無呼吸症候群、グレーブス病、卵巣の多嚢性疾患、脾臓性の嚢嚢包及び腹水症、白血病、髄膜腫、癌性悪液質、ピロリ菌の抑制、乾癬、同種異系移植片の慢性拒絶反応、並びにアルツハイマー病及び骨粗鬆症からなる群の中から選択されるものであることを特徴とする請求項12に記載の使用。

【請求項14】 治療すべき病理学的状態又は病気が下記の病理学的状態又は病気：すなわち、先端巨大症、下垂体腺腫又は胃腸脾臓内分泌腫瘍例えばカルチノイド症候群、及び胃腸出血からなる群の中から選択されるものであることを特徴とする請求項13に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、以下に示す一般式(I)で表されるヒダントイン類、チオヒダントイン類、ピリミジンジオン類及びチオキソピリミジノン類の新規誘導体、その製造方法及びその医薬としての使用に関する。前記の化合物は、ソマトスタチンレセプターのある種のサブタイプに対して良好な親和性を有し、従って有用な薬理特性を有する。また、本発明は、前記化合物を含有する医薬組成物及びソマトスタチンレセプターの1種(又はそれ以上)が関与する病理学的状態又は病気の治療用の医薬を製造するための該化合物の使用に関する。

【0002】

ソマトスタチン(SSTと略記する)は、成長ホルモンを抑制する物質として視床下部から初めて単離された環状テトラデカペプチドである(Brazeau P. et al., Science, 1973, 179, 77-79)。また、ソマトスタチンは脳内で神経伝達物質として作用する(Reisine T. et al., Neuroscience, 1995, 67, 777-790; Reisine et al., Endocrinology, 1995, 16, 427-442)。分子クローニングにより、ソマトスタチンの生理活性は細胞膜に結合した5種類のレセプターの一類(family)に直接に依存していることが明らかにされた。

【0003】

ソマトスタチンの生理学的機能の異質性は、ソマトスタチンレセプター上のペプチド類似体(analogues)の構造-活性相関を確認しようとする種々の研究をもたらし、5種類のサブタイプのレセプターの発見をもたらしている(Yamada et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 89, 251-255, 1992; Raynor, K. et al., Mol. Pharmacol., 44, 385-392, 1993)。現在、これらのレセプターの機能的な役割が積極的に研究されている。ソマトスタチンレセプターの種々のサブタイプとの親和性は、下記の種々の疾患/病気の治療と関連づけられている。サブタイプ2及び5の活性化は、成長ホルモン(GHと略記する)の抑制、さらに詳しくはGHを分泌する腺腫(先端巨大症)及びホルモンTSH(甲状腺刺激ホルモン)を分泌する腺腫の抑制と関連づけられている。サブタイプ5ではなくサブタイプ2の活性化は、プロラクチンを分泌する腺腫の治療と関連づけられている。ソマトスタ

チンレセプターのサブタイプの活性化に関連づけられた他の徴候は、狭窄症の再発、インスリン及び／又はグルカゴンの分泌の抑制、特に真性糖尿病、高脂血症、インスリンに対する感受性欠如、症候群 X、脈管障害、増殖性網膜症、ダウン症 (dawn phenomenon) 及び腎症；胃酸の分泌抑制、特に消化性潰瘍の抑制、腸皮膚瘻孔、膵皮膚瘻孔、過敏性大腸症候群、ダンピング症候群、水性下痢症候群、エイズに関連した下痢、薬物療法に起因する下痢、急性及び慢性膵炎並びに分泌性胃腸腫瘍；肝癌のような癌の治療；脈管形成の抑制；関節炎のような炎症性疾患の治療；同種移植片の慢性拒絶反応；血管形成術；移植血管の出血及び胃腸出血の防止である。また、ソマトスタチンの作動薬は、患者の体重を減らすために使用することもできる。

【0004】

ソマトスタチンが関係する種々の病理学的疾病 (Moreau J.P. et al., *Life Science*, 1987, 40, 419; Harris A.G. et al., *The European Journal of Medicine*, 1993, 2, 97-105) の中から、例えば先端巨大症、下垂体腺腫、クッシング病、ゴナドトロピノーマ及びブラクチノーマ(ブラクチン産生脳下垂体腺腫)、グルココルチコイドの異化副作用、インスリン依存性糖尿病、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、甲状腺機能亢進症、巨大症、胃腸膵臓内分泌腫瘍 例えばカルチノイド症候群、VIP腺腫、島細胞腫(インスリノーマ)、膵島細胞腫、高インスリン血症、グルカゴン産生腫瘍、ガストリン産生腫瘍及びゾリンジャー・エリソン症候群、GRF腺腫、並びに食道静脈瘤の急性出血、胃食道逆流、胃十二指腸逆流、膵臓炎、腸皮膚瘻孔、膵臓瘻孔；さらには下痢、後天性免疫不全症候群の難治性の下痢、慢性続発性の下痢、過敏性腸管症候群に関連した下痢、ガストリン放出ペプチド関連疾患、腸移植片に関連した種々の二次性の病気、門脈圧亢進症、並びに硬変をもつ患者の静脈瘤出血、胃腸出血、胃十二指腸潰瘍出血、クローン病、全身性硬化症、ダンピング症候群、小腸症候群、低血圧症、強皮症及び甲状腺髄質癌；細胞増殖関連疾病、例えば癌、特に乳癌、前立腺癌、甲状腺癌並びに膵臓癌及び結腸直腸癌、線維症、特に腎臓の線維症、肝臓の線維症、肺の線維症、皮膚の線維症及び中枢神経系の線維症並びに鼻の線維症、並びに化学療法によって誘発される線維症；並びにその他の治療分野における病気、例えば頭

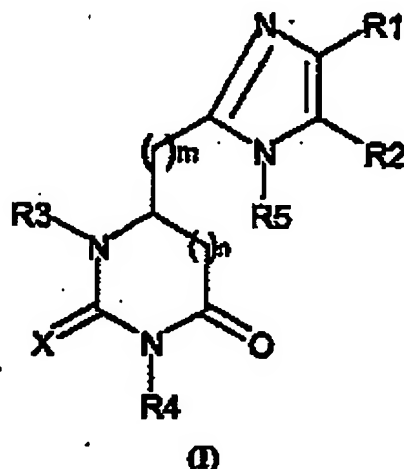
痛、例えば下垂体腫瘍、疼痛、突然発作、化学療法に関連した頭痛、傷の癒着化、発育不全によって生ずる腎不全症、肥満症及び肥満症に関連した発育不全症、子宮発育不全症、骨格形成異常症、ヌーナン症候群、睡眠時無呼吸症候群、グレイブス病、卵巣の多嚢性疾患、脾臓性の偽嚢包及び腹水症、白血病、髄膜腫、癌性悪液質、ピロリ菌 (*H. pylori*) の抑制、乾癬、並びにアルツハイマー病を挙げることができる。さらに、骨粗鬆症も挙げることができる。

【0005】

本出願人は、以下に記載の一般式(I)で示される化合物がソマトスタチンレセプターに対して親和性と選択性をもつことを見出した。ソマトスタチン及びそのペプチド類縁体は経口投与による生体利用性が劣り、しかも選択性が低い場合が多い (Robinson, C., *Drugs of the Future*, 1994, 19, 992; Reubi, J.C. et al., *TIPS*, 1995, 16, 110) という理由から、前記の化合物、すなわちソマトスタチンの非ペプチドアゴニスト又はアンタゴニストがソマトスタチンレセプターの1種(又はそれ以上)が関与する前記に挙げたような種々の病理学的状態又は病気を治療するのに都合よく使用できる。好ましくは、これらの化合物は先端巨大症、下垂体アデノーマ又は胃腸脾臓内分泌腫瘍、例えばカルチノイド症候群の治療に使用することができる。

【0006】

本発明の化合物は、ラセミ体、鏡像異性体又はこれらの全ての組み合わせの形態の次の一般式(I)：



〔式中、

R¹ は (C₁~C₁₂)アルキル基、基-(C₆~C₆)アルキル-C(O)-O-Z¹、
基-(C₆~C₆)アルキル-C(O)-NH-(CH₂)_p-Z² 又は置換されていてもよいアリール基
を表し、

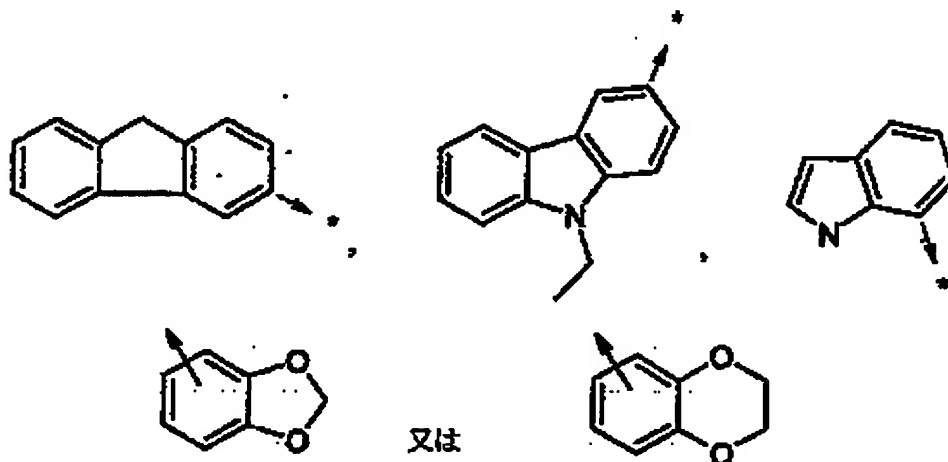
Z¹ はH原子、(C₁~C₆)アルキル基、基-(CH₂)_p-アリールを表し；

Z² はアミノ基、(C₁~C₁₂)アルキルアミノ基、(C₃~C₈)シクロアルキル
アミノ基、N,N-ジ-(C₁~C₁₂)アルキルアミノ基、基-NH-C(O)-O-(CH₂)_p-フェニル、
基-NH-C(O)-O-(CH₂)_p-(C₁~C₆)アルキル、置換されていてもよい炭素環式又は複素環
式アリール基あるいは置換されていてもよい複素環式非芳香族基を表し；

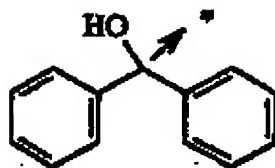
R² はH原子、(C₁~C₁₂)アルキル基、置換されていてもよいアリール基を
表し；

R³ はH原子又は基-(CH₂)_p-Z³を表し；

Z³ は(C₁~C₁₂)アルキル基、(C₁~C₁₂)アルケニル基、(C₃~C₈)シクロ
アルキル基、基-Y¹-(CH₂)_p-フェニル-(X¹)_n、基-S-(C₁~C₁₂)アルキル、
基-S-(C₁~C₁₂)アルキル-S-S-(C₁~C₁₂)アルキル、置換されていてもよい炭素環式又は複
素環式アリール基、特に下記に示す基：



のうちの一つ、置換されていてもよい複素環式非芳香族基、ビス-アリールアル
キル基又はジアリールアルキル基 あるいは次の基：

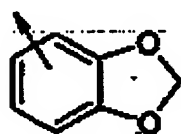


を表し：

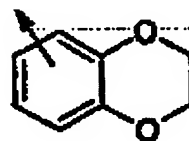
Y¹ はO原子、S原子、NH基又は結合手を表し；

R⁴ は基-(CH₂)_p-Z⁴を表し；

Z⁴ はアミノ基、(C₁~C₁₂)アルキル基、(C₃~C₆)シクロアルキル基、(C₁~C₁₂)アルキルアミノ基、N,N-ジ-(C₁~C₁₂)アルキルアミノ基、アミノ(C₃~C₆)シクロアルキル基、アミノ(C₁~C₆)アルキル(C₃~C₆)シクロアルキル(C₁~C₆)アルキル基、炭素環式又は複素環式アミノアリール基、(C₁~C₁₂)アルコキシ基、(C₁~C₁₂)アルケニル基、基-N-C(O)O(C₁~C₆)アルキル、置換されていてもよい炭素環式又は複素環式アリール基、置換されていてもよい複素環式非芳香族基、ビス-アリールアルキル基、ジ-アリールアルキル基あるいは下記に示す基：



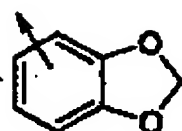
又は



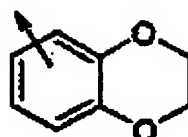
のうちの一つを表すか、あるいはZ⁴ は基-N(R⁶)(R⁷) (式中、R⁶及びR⁷はこれらが結合している窒素原子と一緒にあって5~7員複素環を形成する)を表し；

R⁵ は水素原子、基-(CH₂)_p-C(O)-(CH₂)_p-Z⁵、-(CH₂)_p-Z⁵、-(CH₂)_p-OZ⁵又は-(C₆~C₆)アルキル-C(O)-NH-(CH₂)_p-Z⁵を表し；

Z⁵ は-(C₁~C₁₂)アルキル基、ベンゾ[b]チオフェン基、フェニル基、ナフチル基、ベンゾ[b]フラニル基、チオフェン基、イソオキサゾリル基、インドリル基及び下記の基：



又は



を表し；

但し、置換されていてもよい基又は置換されていてもよいフュニル基は、1個又はそれ以上の置換基、好ましくはCl原子、F原子、Br原子、I原子、CF₃基、NO₂基、OH基、NH₂基、CN基、N₃基、-OCF₃基、(C₁~C₁₂)アルキル基、(C₁~C₁₂)アルコキシ基、基-(CH₂)_p-フェニル-(X¹)_q、基-NH-CO-(C₁~C₆)アルキル、基-NH-C(O)O-(C₁~C₆)アルキル、基-S-(C₁~C₆)アルキル、基-S-フェニル-(X¹)_q、基-O-(CH₂)_p-フェニル-(X¹)_q、基-(CH₂)_p-C(O)-O-(C₁~C₆)アルキル、基-(CH₂)_p-C(O)-(C₁~C₆)アルキル、基-O-(CH₂)_p-NH₂、基-O-(CH₂)_p-NH(C₁~C₆)アルキル、基-O-(CH₂)_p-N-ジ[(C₁~C₆)アルキル]及び基-[(C₆~C₁₂)アルキル-(X¹)_q]からなる群の中から独立して選択される基の1個又はそれ以上で置換されていてもよいものであり、

X¹はそれが存在する場合には、H原子、Cl原子、F原子、Br原子、I原子、CF₃基、NO₂基、OH基、NH₂基、CN基、N₃基、-OCF₃基、(C₁~C₁₂)アルキル基、(C₁~C₁₂)アルコキシ基、基-S-(C₁~C₆)アルキル、基-(CH₂)_p-アミノ、基-(CH₂)_p-NH-(C₁~C₆)アルキル、基-(CH₂)_p-N-ジ[(C₁~C₆)アルキル]、基-(CH₂)_p-フェニル及び基-(CH₂)_p-N-(C₆~C₆)シクロアルキルからなる群の中から独立して選択され；

pはそれが存在する場合には、それぞれ独立して0又は1~6の整数であり；

qはそれが存在する場合には、それぞれ独立して1~5の整数であり；

XはO原子又はS原子を表し；

nは0又は1を表し；且つ

mは、nが0を表す場合には1、2又は3を表し、nが1を表す場合には0又は1を表す]に相当する。

【0007】

本発明の好ましい態様によれば、前記の一般式(I)で示される化合物はR⁵がHを表す場合の化合物である。

【0008】

前記の一般式(I)で示される化合物は、場合によっては非対称中心を2個以上有することができる。前記化合物が非対称中心を2個以上有する場合には、ジアステレオマー又はジアステレオマーの混合物もまた本発明の範囲に包含される。例えば、前記の一般式(I)で示される化合物が2個の非対称中心を有する場合には、本発明は“R,S”、“S,R”、“R,R”及び“S,S”の立体配置の一般式(I)で示される化合物並びにこれらの任意の割合の混合物を包含する。

【0009】

本発明において、アルキル基は直鎖又は分岐鎖であり得る。アルキル基とは、特に明記しない限りは、炭素原子を1～6個有する直鎖又は分岐アルキル基を意味する。シクロアルキル基とは、特に明記しない限りは、炭素原子を3～7個有する単環式炭素系を意味する。アルケニル基とは、特に明記しない限りは、炭素原子を1～6個有し且つ不飽和結合（すなわち二重結合）を少なくとも1個有する直鎖又は分岐アルケニル基を意味する。アルキニル基とは、特に明記しない限りは、炭素原子を1～6個有し且つ二重不飽和（すなわち三重結合）を少なくとも1個有する直鎖又は分岐アルキニル基を意味する。炭素環式又は複素環式アリール基とは、芳香環を少なくとも1個有する炭素環系又は複素環系を意味し、その系は前記の環のうちの少なくとも1つの環が異種原子（O、N又はS原子）を含んでいる場合に複素環系という。アリール基とは、特に明記しない限りは、少なくとも1個の芳香環を含有する炭素環系を意味する。ハロアルキル基とは、アルキル基の水素原子の少なくとも1個（場合によっては全部）がハロゲン原子で置換されているアルキル基を意味する。非芳香複素環とは、芳香環を含有していない複素環系であって、複数の環のうちの少なくとも一つが少なくとも1個の異種原子（O、N又はS原子）を有する複素環系を意味する。

【0010】

アルキルチオ基、アルコキシ基、ハロアルキル基、ハロアルコキシ基、アミノアルキル基、アルキルアミノ基、アルケニル基、アルキニル基及びアリールアルキル基とは、そのアルキル基が前記に示した意味を有するアルキルチオ基、アルコキシ基、ハロアルキル基、ハロアルコキシ基、アミノアルキル基、アルキルア

ミノ基、アルケニル基、アルキニル基及びアリールアルキル基それぞれを意味する。

【0011】

N,N-ジ(C₁~C₁₂)アルキルアミノ基とは、窒素原子を置換する2個のアルキル基のそれぞれが1~12個の炭素原子を有することができるジアルキルアミノ基を意味する。

【0012】

炭素原子を1~6個有する直鎖又は分岐アルキル基とは、特にメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基及びtert-ブチル基、ペンチル基、ネオペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基を意味する。シクロアルキル基とは特に、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基及びシクロヘプチル基を意味する。炭素環式又は複素環式アリール基とは、特にフェニル基、ナフチル基、ピリジニル基、フラニル基、ピロリル基、チオフェニル基、チアゾリル基、インダニル基、インドリル基、イミダゾリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチオフェニル基、フタルイミジル基を意味する。炭素環式又は複素環式アリールアルキル基とは、特にベンジル基、フェニルエチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基、インドリルアルキル基、フタルイミドアルキル基を意味する。

【0013】

化学構造式から矢印が出ている場合には、この矢印は結合の位置を示す。例えば：

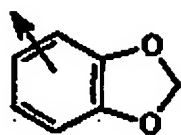


はアミノエチル基を表す。

【0014】

矢印が二環式基又は三環式基の中から引かれている場合には、この矢印は前記の二環式基又は三環式基がこれらの基の芳香環上の任意の利用できる結合位置で

結合することができることを示す。例えば、



はベンゼン環上の任意の位置に結合する基を表す。

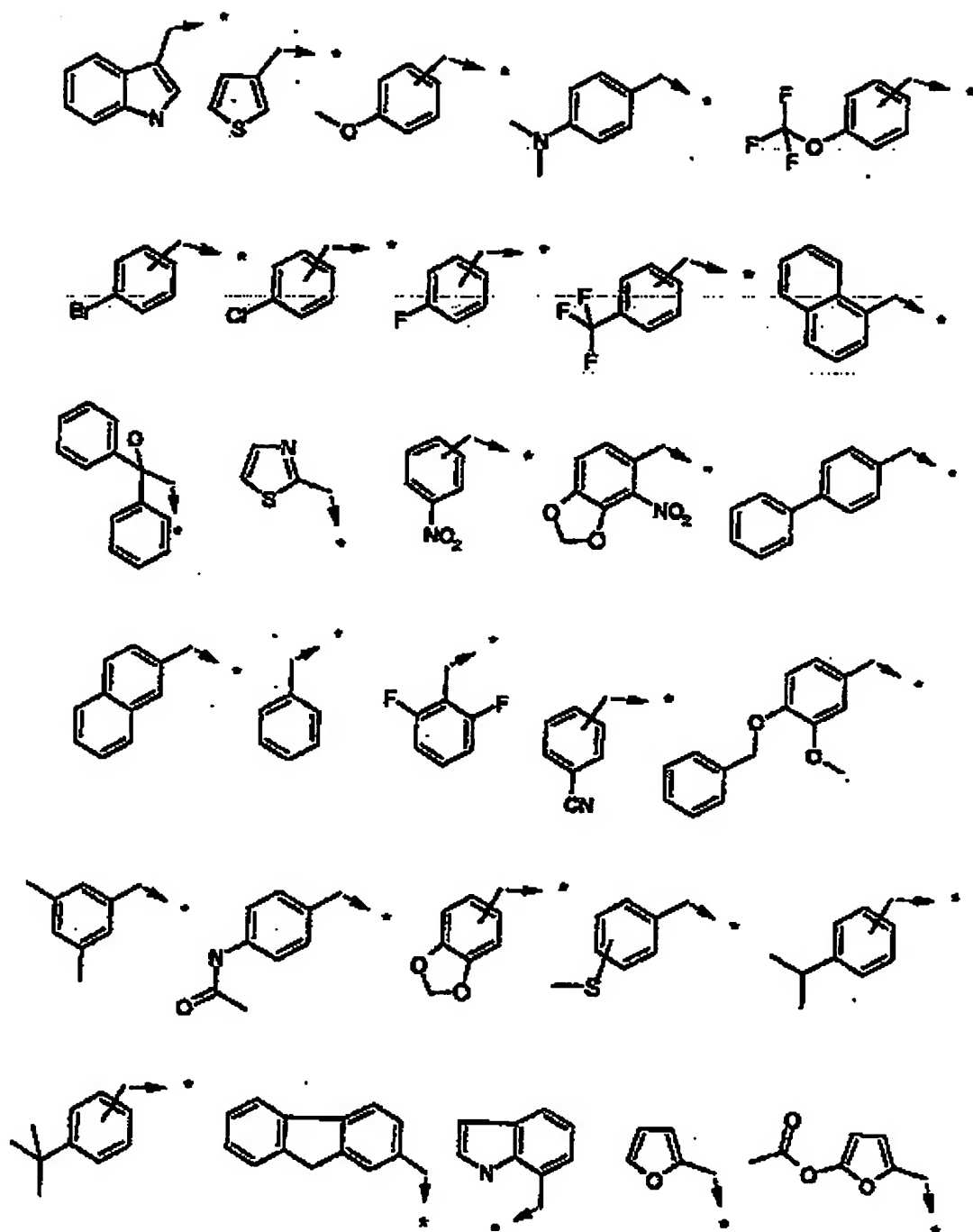
【0015】

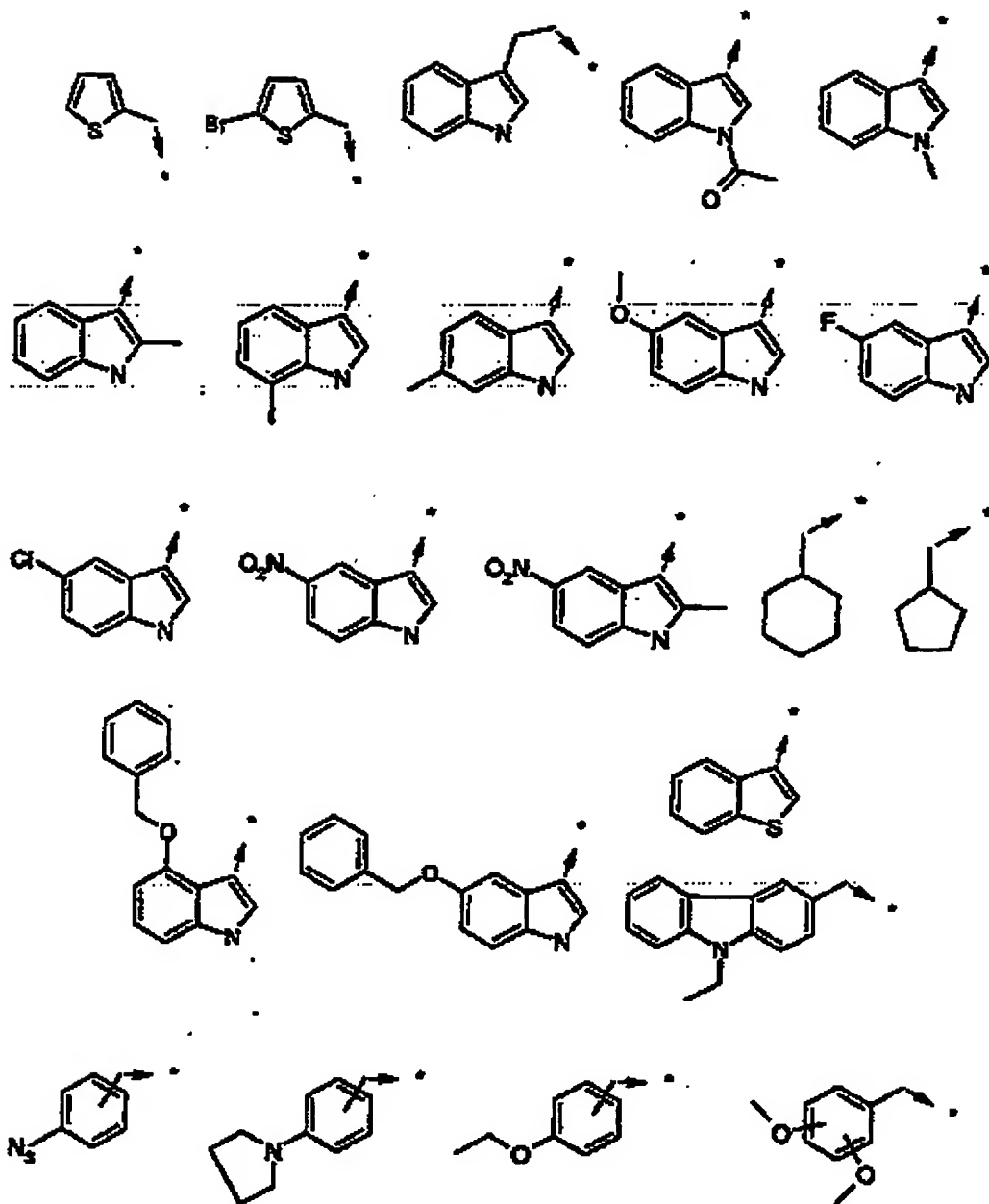
特に、本発明の一般式(I)で示される化合物は、

R¹ が置換されていてもよいアリール基を表し；

R² がH原子又は置換されていてもよいアリール基を表し；

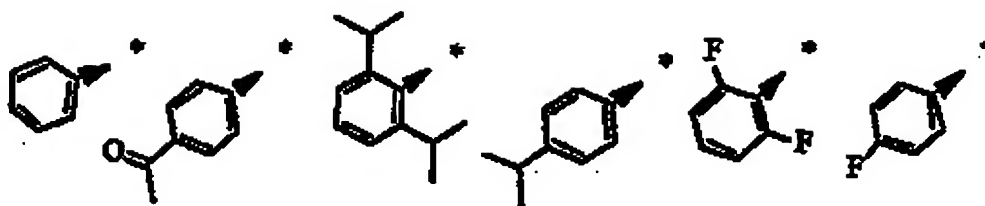
R³ が下記の基：

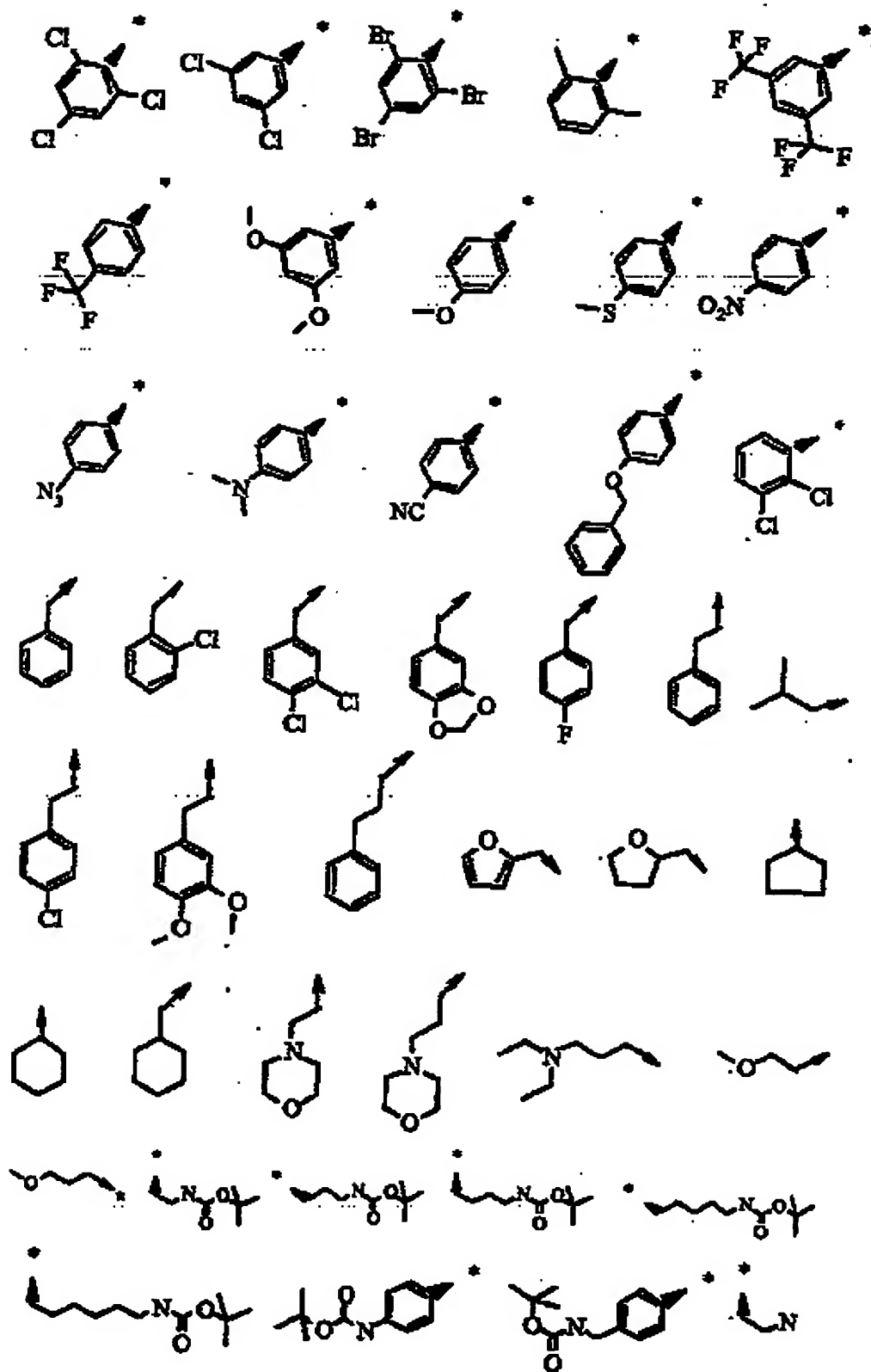


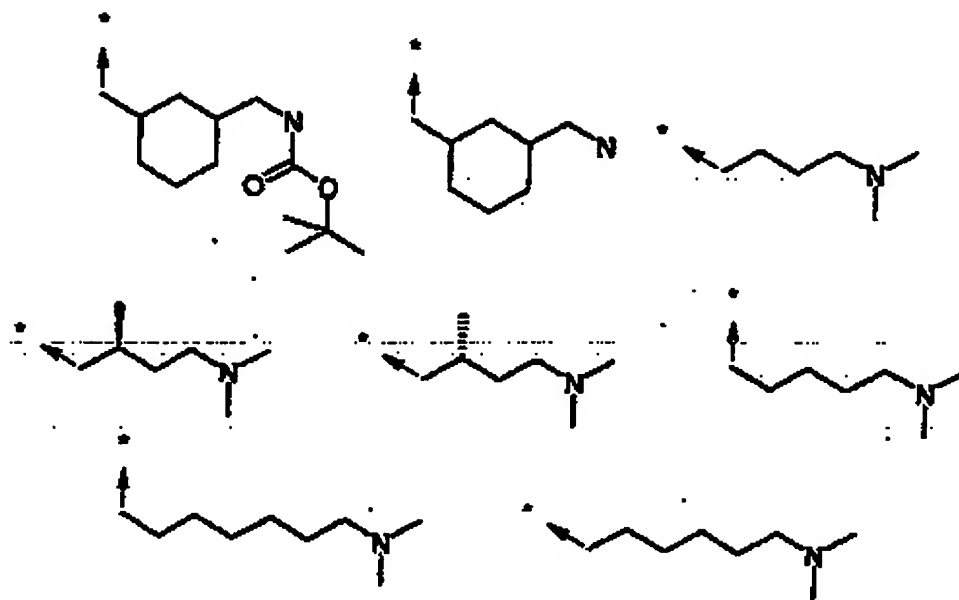


の中の一つを表し；

R⁴ が下記の基：







の中の一つを表し；

R^5 がH原子又はアルキル基を表す；

ような化合物である。

【0016】

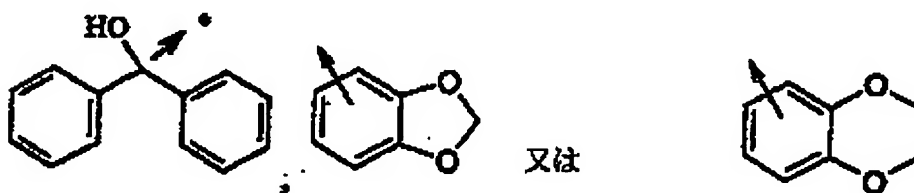
一般式(I)で示される本発明の化合物は、

R^1 がハロゲン原子、 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキル基、 $(C_1 \sim C_{12})$ アルコキシ基又はニトロ基で置換されていてもよいフェニル基を表し；

R^2 及び R^5 がH原子又はアルキル基を表し；

R^3 が基 $-(CH_2)_p-Z^3$ を表し；

Z^3 が $(C_1 \sim C_{12})$ アルキル基、 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル基、基 $-Y^1-(CH_2)_q$ 、フェニル $(X^1)_n$ 、置換されていてもよい炭素環式又は複素環式アリール基、置換されていてもよい複素環式非芳香族基、ビス-アリールアルキル基、ジアリールアルキル基 あるいは下記の基：

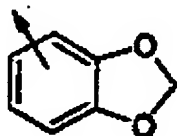


の中の一つを表し；

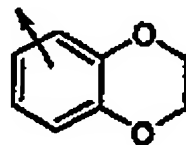
Y1 がO原子、S原子、NH基又は結合手を表し；

R4 が $-(CH_2)_p-Z4$ を表し；

Z4 がアミノ基、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル基、 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキルアミノ基、N,N-ジ- $(C_1 \sim C_{12})$ アルキルアミノ基、アミノ $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル基、アミノ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基、炭素環式又は複素環式アミノアリール基、置換されていてもよい炭素環式又は複素環式アリール基、置換されていてもよい複素環式非芳香族基、ビス-アリールアルキル基、ジ-アリールアルキル基あるいは下記に示す基；



又は



のうちの一つを表し；

但し、置換されていてもよい基又は置換されていてもよいフェニル基は、1個又はそれ以上の置換基、好ましくはCl原子、F原子、Br原子、I原子、 CF_3 基、 NO_2 基、OH基、 NH_2 基、CN基、 N_3 基、 $-OCF_3$ 基、 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキル基、 $(C_1 \sim C_{12})$ アルコキシ基、基 $-(CH_2)_p$ -フェニル $-(OX)_q$ 、基 $-NH-CO-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、基 $-NH-C(O)O-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、基 $-S-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、基 $-S$ -フェニル $-(OX)_q$ 、基 $-O-(CH_2)_p$ -フェニル $-(X1)_q$ 、基 $-(CH_2)_p-C(O)-O-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、基 $-(CH_2)_p-C(O)-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、基 $-O-(CH_2)_p-NH_2$ 、基 $-O-(CH_2)_p-NH(C_1 \sim C_6)$ アルキル、基 $-O-(CH_2)_p-N$ -ジ $[(C_1 \sim C_6)$ アルキル]及び基 $-(C_6 \sim C_{12})$ アルキル $-(X1)_q$ からなる群の中から独立して選択される基で置換されていてもよいものであり、

X1 はそれが存在する場合には、H原子、Cl原子、F原子、Br原子、I原子、 CF_3 基、 NO_2 基、OH基、 NH_2 基、CN基、 N_3 基、 $-OCF_3$ 基、 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキル基、 $(C_1 \sim C_{12})$ アルコキシ基、基 $-S-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、基 $-(CH_2)_p$ -アミノ、基 $-(CH_2)_p-NH-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、基 $-(CH_2)_p-N$ -ジ $[(C_1 \sim C_6)$ アルキル]、基 $-(CH_2)_p$ -フェニル及び基 $-(CH_2)_p-N-(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキルからなる群の中から独立して選択され；

p はそれが存在する場合には、それぞれ独立して0又は1～6の整数であり；

q はそれが存在する場合には、それぞれ独立して1～5の整数であり；

XがO原子又はS原子を表し；

nが0又は1を表し；且つ

mが、nが0を表す場合には1、2又は3を表し、nが1を表す場合には0又は1を表す；

ような化合物であることが好ましい。

【0017】

本発明の一般式(I)で示される化合物は、

R¹ がハロゲン原子、(C₁～C₁₂)アルキル基、(C₁～C₁₂)アルコキシ基又はニトロ基で置換されていてもよいフェニル基を表し；

R² 及びR⁵ がH原子又はアルキル基を表し；

R³ が基-(CH₂)_p-Z³を表し；

Z³ が(C₃～C₆)シクロアルキル基を表すか、あるいはフェニル基、ナフチル基、フラニル基、チオフェン基、インドリル基、ピロリル基及びベンゾチオフェン基の中から選択される基で置換されていてもよい基を表し；

R⁴ が基-(CH₂)_p-Z⁴を表し；

Z⁴ がアミノ基、(C₁～C₁₂)アルキルアミノ基、N,N-ジ-(C₁～C₁₂)アルキルアミノ基又はアミノ(C₁～C₆)アルキル(C₃～C₆)シクロアルキル(C₁～C₆)アルキル基を表し；

XがS原子を表し；

p はそれが存在する場合には、それぞれ独立して0又は1～6の整数であり；

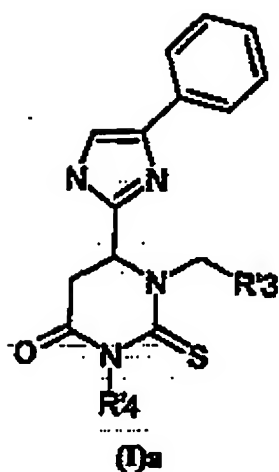
mが0、1又は2を表し；且つ

nが0又は1を表す；

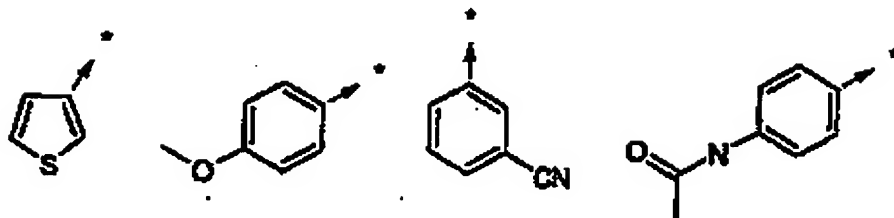
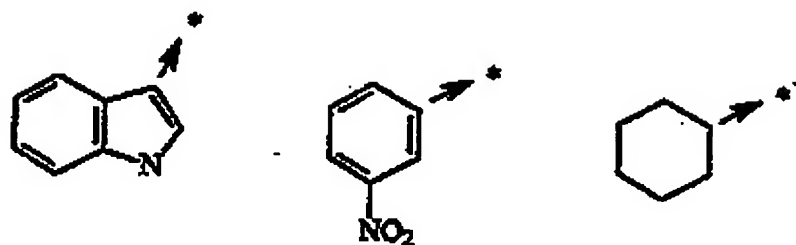
ような化合物であることが特に好ましい。

【0018】

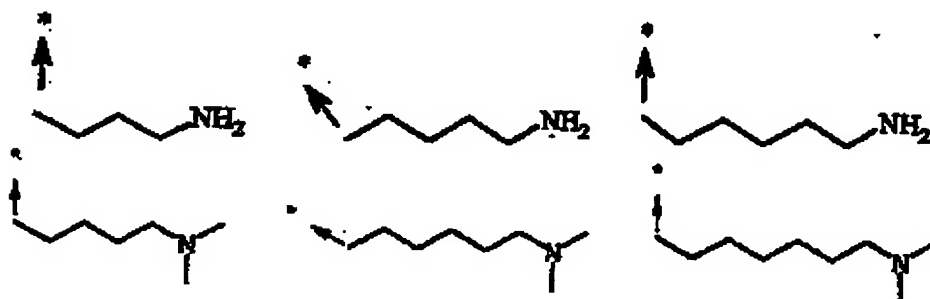
また、本発明の一般式(I)で示される化合物は、次の一般式(I)a：



(式中、R' 3 は下記に示す基：

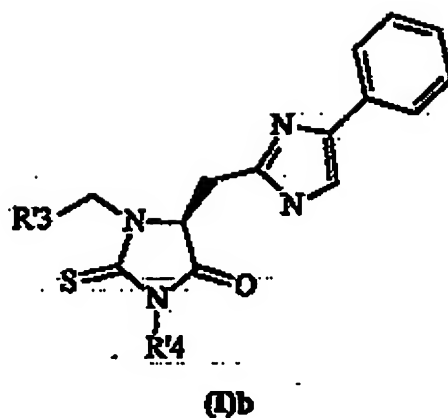


の中の一つを表し；且つR' 4 は下記に示す基：

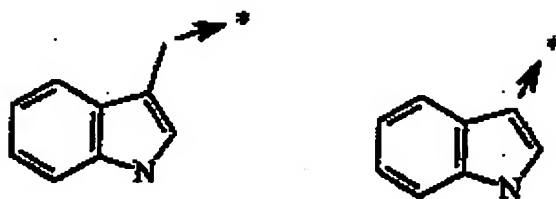


の中の一つを表す) で示される化合物；

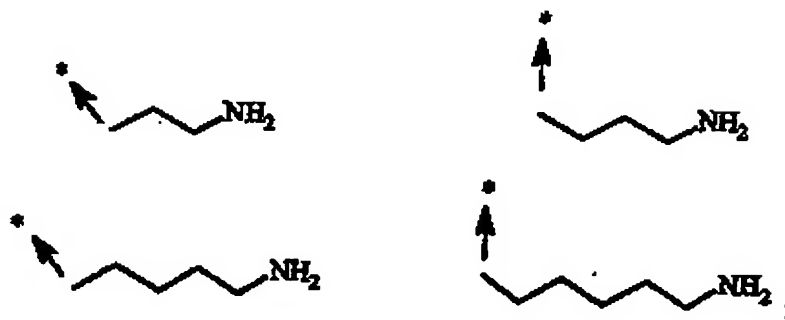
次の一般式(I)b:



(式中、R³ は下記に示す基:

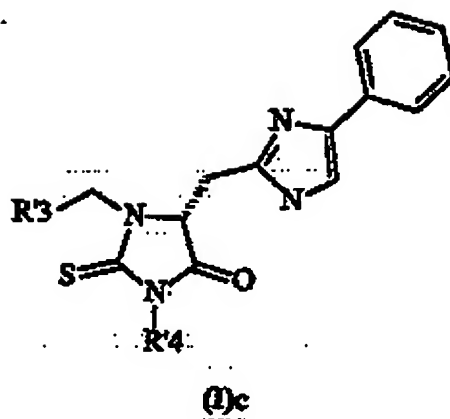


の中の一つを表し; 且つR⁴ は下記に示す基:

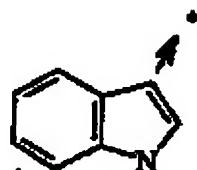
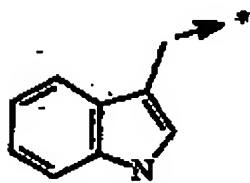


の中の一つを表す) で示される化合物; 又は

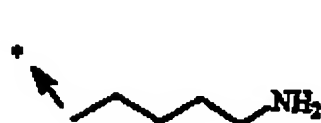
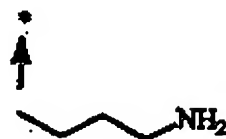
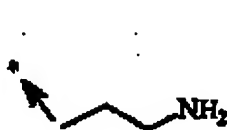
次の一般式(I)c:



(式中、R'3 は下記に示す基：



の中の一つを表し；且つR'4 は下記に示す基：



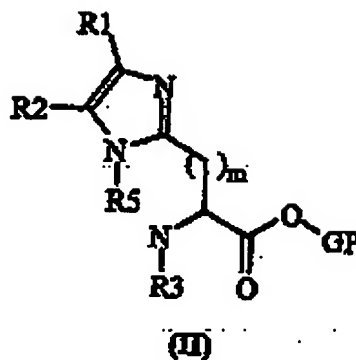
の中の一つを表す) で示される化合物であることがさらに好ましい。

【0019】

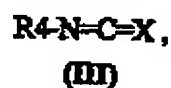
また、本発明は、前記の一般式(I)で示される化合物の製造方法〔これは一般式(I)a、(I)b及び(I)cで示される対応化合物にも適用し得る〕に関する。

【0020】

前記の一般式(I)で示され、式中のnが0を表し且つXがO又はS原子を表す化合物は、非プロトン性溶媒中で、次の一般式(II)：



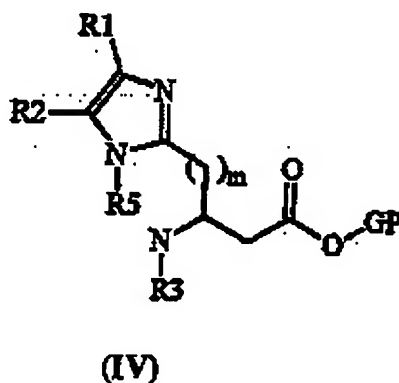
〔式中、 m 、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_5 は前記の一般式(I)における意義と同一の意義を有し、且つ基-O-GPはアルコールから誘導される脱離性保護基、特にベンジルオキシ基、メトキシ基又はtert-ブトキシ基である〕で示される化合物を、次の一般式(III)：



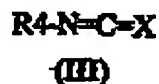
〔式中、 R_4 及び X は前記の一般式(I)における意義と同一の意義を有する〕で示されるイソシアネート又はイソチオシアネートと、好ましくは第三級塩基の存在下で、好ましくは20～60℃の温度で約1～24時間反応させることによって製造することができる。

【0021】

前記の一般式(I)で示され、式中の n が1を表し且つ X がO又はS原子を表す化合物は、非プロトン性溶媒中で、次の一般式(IV)：



〔式中、 m 、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^5 は前記の一般式(I)における意義と同一の意義を有し、且つ基-O-GPはアルコールから誘導される脱離性保護基、特にベンジルオキシ基、メトキシ基又はtert-ブトキシ基である〕で示される化合物を、次の一般式(III)：



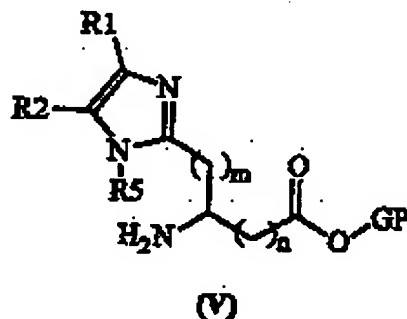
〔式中、 R^4 及び X は前記の一般式(I)における意義と同一の意義を有する〕で示されるイソシアネート又はイソチオシアネートと、好ましくは第三級塩基の存在下で、好ましくは20~70℃の温度で約1~48時間反応させることによって製造することができる。

【0022】

前記の二つの方法に関して、前記の非プロトン性溶媒は、極性を有するものであることが好ましく、具体的にはTHF又はジクロロメタンであることができる。第三級塩基は、例えばトリエチルアミン又は N,N -ジイソプロピルエチルアミンである。

【0023】

さらにまた、本発明は、一般式(I)で示される化合物の製造に有用な新規な合成中間体を提供する。これらの化合物、すなわち一般式(II)及び(IV)で示される化合物の前駆体は、次の一般式(V)：



〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 m 及び n は前記の一般式(I)における意義と同一の意義を有し、且つ基-O-GPはアルコールから誘導される脱離性保護基、特にベンジルオキシ基、メトキシ基又はtert-ブトキシ基である〕で示される化合物に相当す

る。

【0024】

前記の一般式(V)に相当する次の化合物：

- (2S)-2-アミノ-3-[(4-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]プロパン酸ベンジル；
- (2R)-2-アミノ-3-[(4-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]プロパン酸ベンジル；
- (2S)-2-アミノ-3-[(4-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]ブタン酸ベンジル；
- (2R)-2-アミノ-3-[(4-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]ブタン酸ベンジル；
- (3R)-2-アミノ-3-[(4-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]プロパン酸ベンジル；
- (3S)-2-アミノ-3-[(4-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]プロパン酸ベンジル；

が好ましい中間体である。

【0025】

また、本発明は、医薬としての前記の一般式(I)、(I)a、(I)b及び(I)cで示される化合物又はその製薬学的に許容し得る塩を目的とする。また、本発明は、前記の化合物又はその製薬学的に許容し得る塩を含有する医薬組成物、及びソマトスタチンレセプターの1種（又はそれ以上）が関与する病理学的状態又は病気を治療する医薬を製造するための、前記の化合物又はその製薬学的に許容し得る塩の使用に関する。

【0026】

特に、前記の一般式(I)、(I)a、(I)b及び(I)cで示される化合物又はその製薬学的に許容し得る塩は、下記の病理学的状態又は病気：すなわち、先端巨大症、下垂体腺腫、クッシング病、ゴナドトロピノーマ及びブラクチノーマ（ブラクチン産生脳下垂体腺腫）、グルココルチコイドの異化副作用、インスリン依存性糖尿病、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎障害、症候群 X、ダウン症(dawn phenomena)

、脈管障害、血管形成術、甲状腺機能亢進症、巨人症、胃腸膵臓内分泌腫瘍例えばカルチノイド症候群、VIP腺腫、島細胞腫(インスリノーマ)、膵島細胞腫、高インスリン血症、グルカゴン産生腫瘍、ガストリン産生腫瘍及びゾリンジャー・エリソン症候群、GRF腺腫、並びに食道静脈瘤の急性出血、潰瘍、胃食道逆流、胃十二指腸逆流、膵臓炎、腸皮膚瘻孔、膵皮膚瘻孔；さらには下痢、後天性免疫不全症候群の難治性の下痢、慢性統発性の下痢、過敏性腸管症候群に関連した下痢、薬物療法に起因する下痢、ガストリン放出ペプチド関連疾患、腸移植片に関連した種々の二次性の病気、門脈圧亢進症、並びに硬変をもつ患者の静脈瘤出血、胃腸出血、胃十二指腸潰瘍出血、移植血管出血、クローン病、全身性硬化症、ダンピング症候群、小腸症候群、低血圧症、強皮症及び甲状腺髄質癌；細胞異常増殖関連疾病、例えば癌、特に乳癌、前立腺癌、甲状腺癌並びに膵臓癌及び結腸直腸癌、線維症、特に腎臓の線維症、肝臓の線維症、肺の線維症、皮膚の線維症及び中枢神経系の線維症並びに鼻の線維症、並びに化学療法によって誘発される線維症；並びにその他の治療分野における、頭痛、例えば下垂体腫瘍、疼痛、関節炎のような炎症性疾患、突然発作、化学療法に関連した頭痛、傷の瘢痕化；發育不全によって生ずる腎不全症、高脂血症、肥満症及び肥満症に関連した發育不全症、子宮發育不全症、骨格形成異常症、ヌーナン症候群、睡眠時無呼吸症候群、グレーブス病、卵巢の多嚢性疾患、膵臓性の偽嚢包及び腹水症、白血病、髄膜腫、癌性悪液質、ピロリ菌の抑制、乾癬、同種異系移植片の慢性拒絶反応、並びにアルツハイマー病及び骨粗鬆症からなる群の中から選択される病理学的状態又は病気を治療するための医薬の製造に使用することができる。

【0027】

好ましくは、前記の一般式(I)、(I)a、(I)b及び(I)cで示される化合物又はその製薬学的に許容し得る塩は、下記の病理学的状態又は病気：すなわち、先端巨大症、下垂体腺腫又は胃腸膵臓内分泌腫瘍例えばカルチノイド症候群、及び胃腸出血からなる群の中から選択される病理学的状態又は病気を治療するための医薬の製造に使用することができる。

【0028】

製薬学的に許容し得る塩とは、特に無機酸の付加塩、例えば塩酸塩、硫酸塩、

リン酸塩、二リン酸塩、臭化水素酸塩及び硝酸塩、又は有機酸の付加塩、例えば酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、パモ酸塩(pamoate)、シュウ酸塩及びステアリン酸塩を意味する。また、水酸化ナトリウム又はカリウムのような塩基から形成される塩もそれらを使用できる場合には本発明の範囲に含まれる。製薬学的に許容し得る塩の別の例については、J. Pharm. Sci., 66: 1 (1977)の "Pharmaceutical salts" を参照することができる。

【0029】

また、本発明の医薬組成物は、固体の形態であり得、例えば粉剤、顆粒、錠剤、カプセル、リボソーム又は坐薬の形態であり得る。適当な固体支持体は、例えばリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、ラクトース、デキストリン、デンプン、ゼラチン、セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリジン及びワックスであり得る。

また、本発明の化合物を含有する医薬組成物は、液体、例えば溶液、乳化液、懸濁液又はシロップの形態で提供することができる。適当な液状支持体は、例えば、水、有機溶媒例えばグリセロール又はグリコール類、及びこれらの水中の種々の割合の混合物であり得る。懸濁液は、特に有効成分を充填した徐放性微粒子（特に、ポリラクチド-グリコリド又はPLGAの微粒子、例えば米国特許第3,773,919号明細書、欧州特許第52510号又は欧州特許第58481号明細書あるいは国際出願公開第W098/47489号明細書参照）の懸濁物を含み、数日間～数週間にわたって決定された1日当たりの用量の投与を可能にする。

【0030】

本発明の医薬の投与は、局所、経口又は腹腔経路で、あるいは筋肉内注射などによって行うことができる。

【0031】

本発明の医薬について意図される投与量は、使用する有効成分の種類に従って0.1mg～10gの範囲である。

【0032】

これらの化合物は、以下に記載の方法に従って製造することができる。

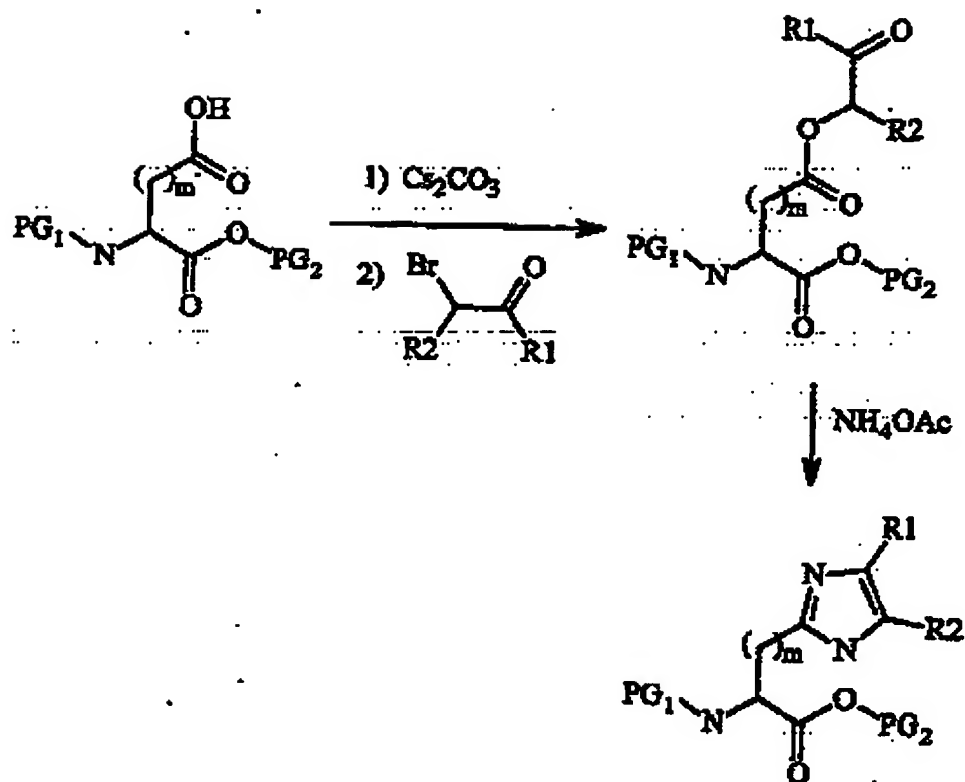
【0033】

本発明の化合物の製造イミダゾリル誘導体の製造

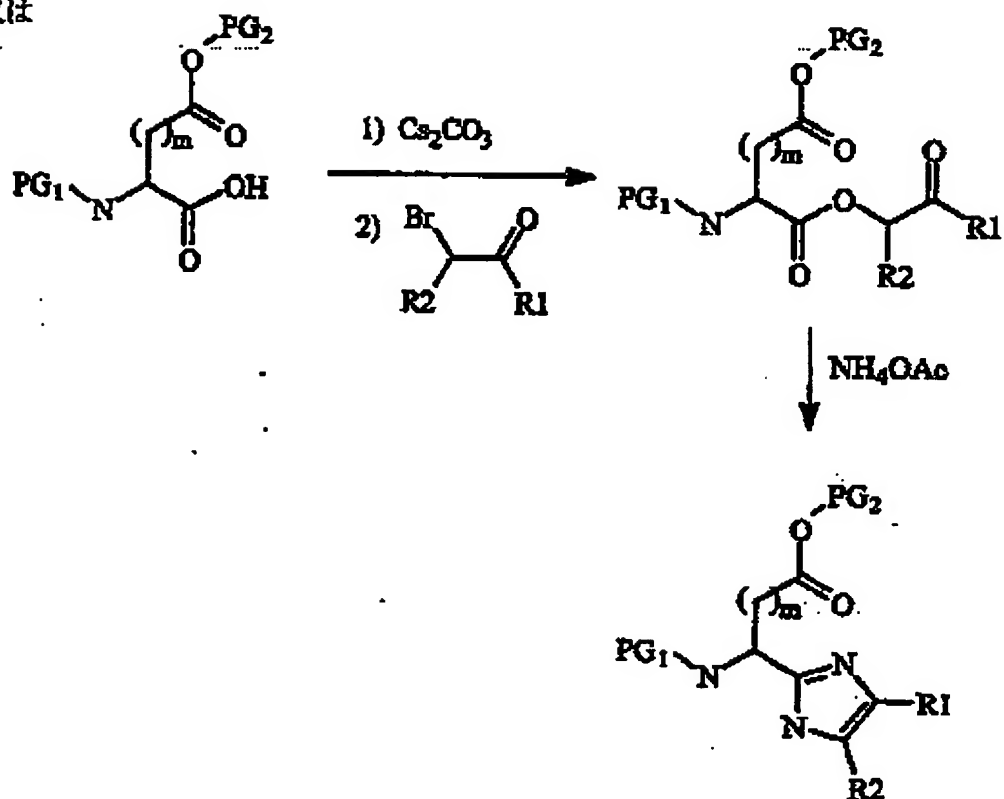
一般的方法：

i) イミダゾール基を得るための環化

アミノ酸を、炭酸セシウムを使用してプロトン性溶媒、例えばDMF/H₂O (1 : 1) 又はEtOH/H₂O (1 : 1) の混合物中でアミノ酸セシウム塩に転化させる。次いで、適当なプロモケトンを使用して、無水DMFのような非プロトン性溶媒中で、エステルを得る。生成した臭化セシウムを濾過することによって除去し、高沸点を有する適当な溶媒、例えばキシレン又はトルエン中で、あるいは酸性非プロトン性溶媒例えば酢酸中で、酢酸アンモニウムを加える。得られる混合物をデーン・スタークトラップを使用して30分～1時間還流下で維持する。下記の反応工程図において、PG1 は保護基、好ましくはカーバメート基、例えばt-Boc基又はベンジルカーバメート基であり、またPG2 も保護基、好ましくはベンジル基である。



又は



【0034】

ii) イミダゾール基上でのN-置換

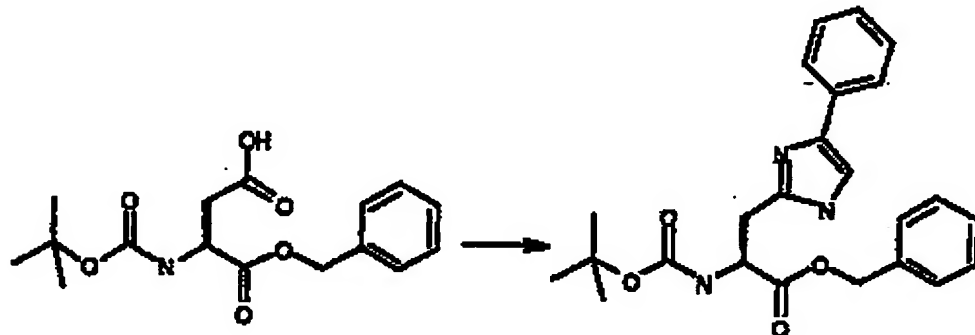
適当な場合には、イミダゾール基上でのN-置換は、R⁵がH原子以外の基を表す場合の一般式(I)で示される化合物について、以下に記載の反応によって行う。

【0035】

前記の工程で得られた中間体の溶液、アルキル化剤、例えば α -ブロモケトン、 α -ブロモエステル、臭化アルキル又は臭化アリールを、非プロトン性溶媒、例えばTHF、アセトニトリル又はDMF中で、有機又は無機塩基（ポリスチレン樹脂のような樹脂上に担持されていてもよい）の存在下で20~80℃の温度に2~48時間加熱する。

【0036】

(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)プロパン酸ベンジルの調製



Boc-L-Asp-OBn (12 g; 37.1 mmol)と炭酸セシウム(6.05 g; 0.5当量)との溶液をEtOH/H₂O (1 : 1 ; 7 ml)中で約20℃で約30分間攪拌し、次いで減圧下に約40℃で濃縮した。得られた塩を無水DMF 130 mlに溶解し、これに、2-ブロモアセトフェノン(7.38 g; 1当量)を無水DMFに溶解した溶液25 mlを加えた。混合物をアルゴン雰囲気下で約20℃で約1時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。酢酸エチル(100 ml)を加え、混合物を濾過し、CsBrを酢酸エチルで洗浄した。次いで、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残留物と酢酸アンモニウム(58 g; 20当量)をキシレン(280 ml)に溶解した溶液を約140℃で約30分間還流下で保持した。ディー

ン・スタークトラップを使用して過剰量の NH_4OAc 及び水を除去した。反応の進行を薄層クロマトグラフィー(TLCと略記する；溶離液：酢酸エチル/ヘプタン 1 : 1)で監視した。次いで、得られた混合物を約 20°C にし、水洗し、 NaHCO_3 飽和溶液で塩基性pHが得られるまで洗浄し、次いで食塩水で中性のpHが得られるまで洗浄した。次いで、得られた有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。

得られた残留物を、シリカゲルを用いてフラッシュクロマトグラフィー(溶離液：酢酸エチル/ヘプタン 1 : 1)により精製して、予測した化合物(8.2 g；収率52%)を得た。

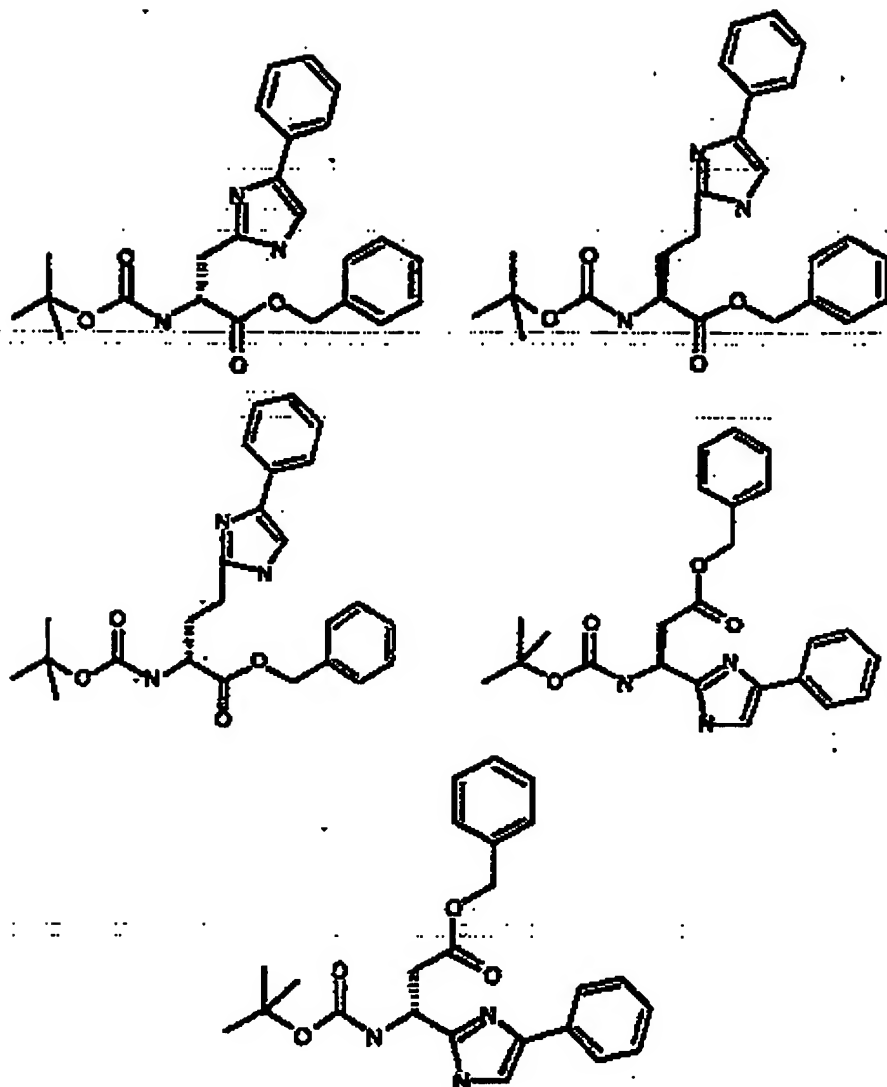
$^1\text{H-NMR}$ (^4H , 400 MHz, CDCl_3) : 7.64-7.14(m, 11H, 芳香族H) ; 5.95(d, 1H, NHBoc) ; 5.21-5.13(AB, 2H, OCH_2Ph , $J_{\text{AB}}=12\text{ Hz}$) ; 4.73(m, 1H, CH) ; 3.30(m, 2H, CH_2) ; 1.42(s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$)。

MS/LC: 計算値 $\text{MM}=421.2$; $m/z=422.2(\text{M}+\text{H})$ 。

【0037】

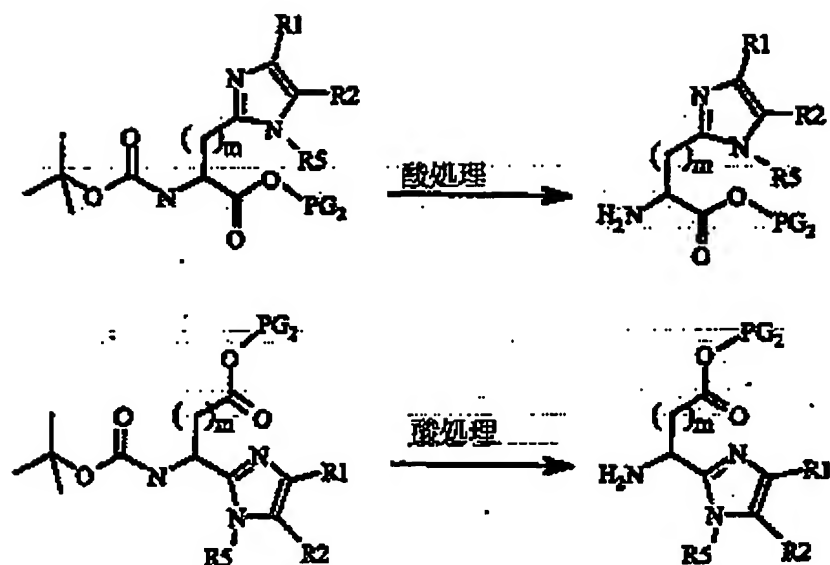
(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)プロパン酸ベンジルについて記載した方法と同様にして下記の化合物を製造した。

【0038】



【0039】

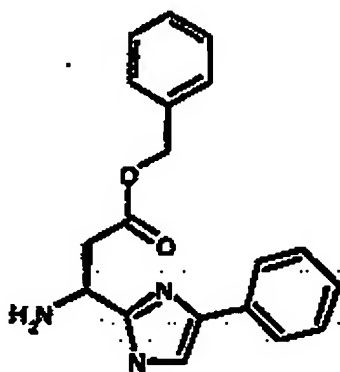
脱保護工程



一般的方法： N-Boc基で保護したイミダゾリル誘導体を、ジクロロメタン又は酢酸エチルのような非プロトン性溶媒中で有機又は無機酸、例えばトリフルオロ酢酸又は塩化水素（水性又はガス状）を用いて0℃～25℃の温度で0.5～5時間処理する。

.....【0040】

(3S)-3-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)-3-アミノプロパン酸ベンジル二塩酸塩の調製



(3S)-3-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロパン酸ベンジル (59) を酢酸エチル (120 ml) に溶解した溶液に乾燥HClガス流を0℃で、TLC（溶離液：100%酢酸エチル）で出発化合物が完

全に消失したことを示すまで通した。次いで、得られた混合物を減圧下で蒸発させた。得られた固体にジエチルエーテルを加え、混合物を濾過した。得られた塩酸塩をジクロロメタンで数回洗浄し、次いでジエチルエーテルで洗浄し、減圧下で乾燥して予測した化合物4.6g(収率98%)を得た。

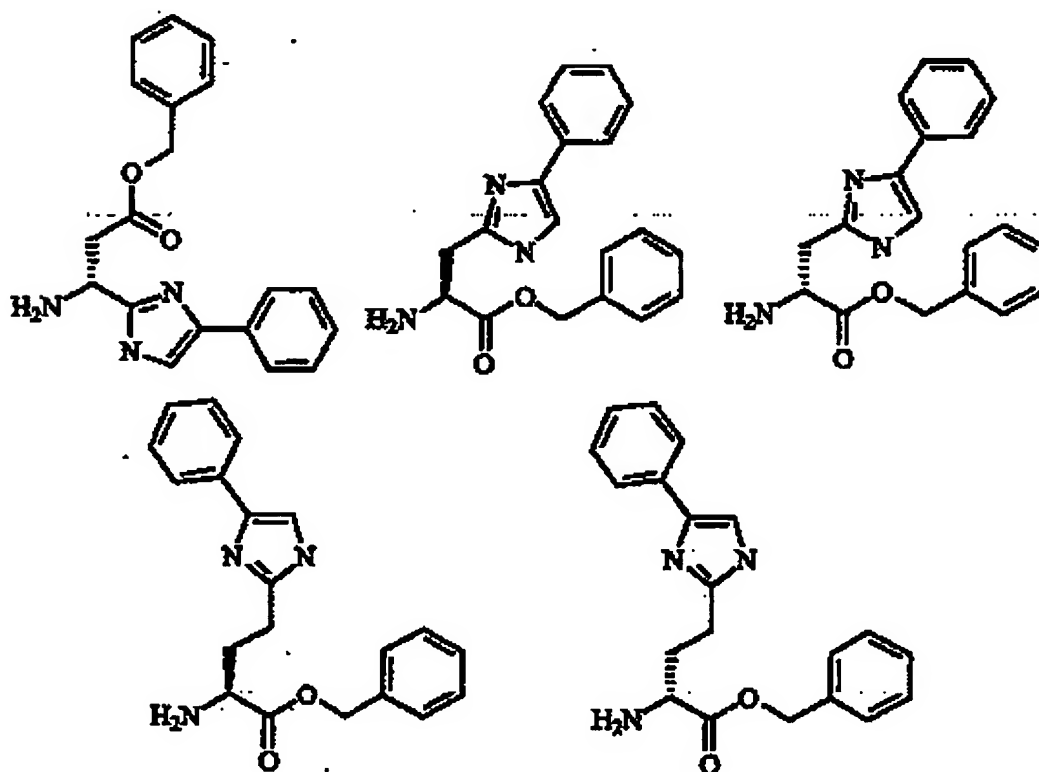
NMR(^1H , 400 MHz, DMSO-d_6): 9.21(幅広s, 2H, NH); 8.03–7.28(m, 芳香族H, 11H); 5.10(s, 1H, OCH_2Ph); 5.04(m, 1H, CH); 3.61(dd, 1H, CH_2 , $3J=9\text{ Hz}$, $2J=17.0\text{ Hz}$); 3.39(dd, 1H, CH_2 , $3J=5.5\text{ Hz}$, $2J=17.0\text{ Hz}$)。

MS/EC: 計算値 $\text{MM}=321.2$; $m/z=322.1(\text{M}+\text{H})$ 。

【0041】

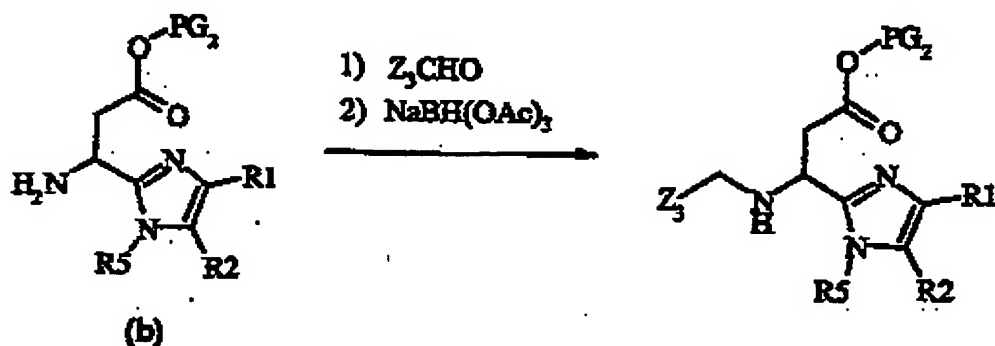
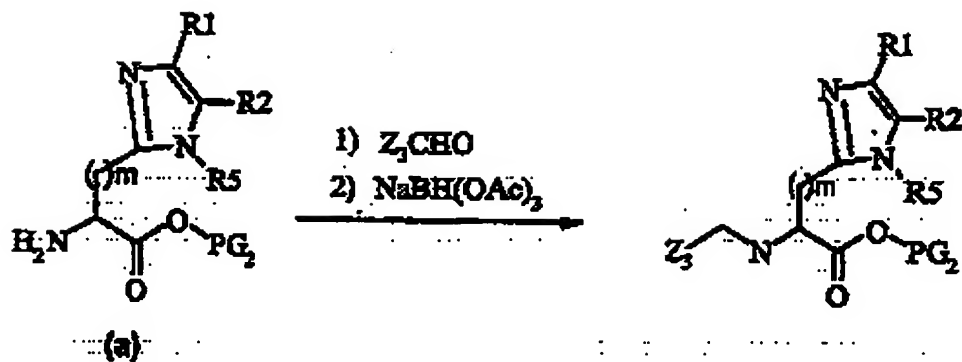
(3S)-3-(4-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル-3-アミノプロパン酸ベンジル二塩酸塩について記載した方法と同様にして下記の化合物を製造した。

【0042】



【0043】

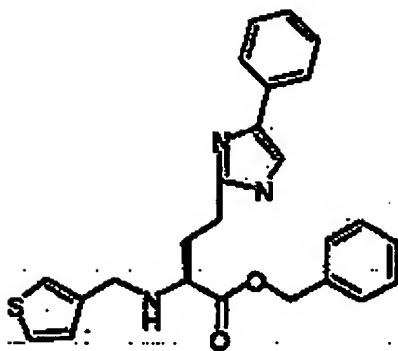
N-アルキル化反応



一般的方法： 式(a)又は(b)で示される遊離のアミンを、プロトン性溶媒又は非プロトン性溶媒、好ましくはジクロロメタン又はテトラヒドロフラン中で、アルデヒドで20～50℃で1～15時間処理する。次いで、得られるイミンを、還元剤、好ましくは水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム又は水素化シアノホウ素ナトリウムを使用して、酢酸のような酸の存在下で又は不存在下で20～50℃で0.2～5時間還元する。得られるN-アルキル化合物物を、水を加えて抽出し、次いでシリカゲルを用いてフラッシュクロマトグラフィーにより単離するか又は再結晶により単離する。

【0044】

(2S)-4-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)-2-[(3-チエニルメチル)アミノ]
ブタン酸ベンジルの調製



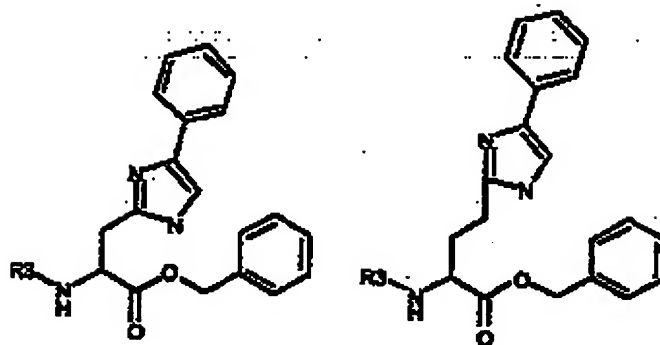
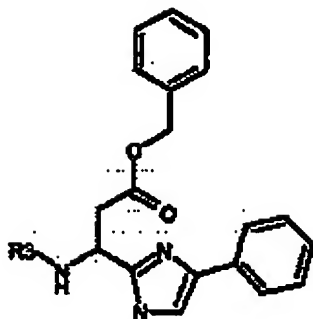
遊離塩基の形の(2S)-2-アミノ-4-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)ブタン酸ベンジル(3.6 g; 1当量)をテトラヒドロフラン(以下、THFと略記する、40 ml)に溶解した溶液に、チオフェン-3-カルボキシアルデヒド(1 ml; 1当量)を加えた。得られた混合物を約20℃で15時間攪拌し、テトラヒドロフラン50mlを加えることによって希釈した。次いで、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (4.73g; 2当量)を加えた。約20℃で1時間攪拌した後に、水(40ml)を加えることによって反応を停止させ、次いで酢酸エチル(100ml)を加えた。デカンテーション及び抽出を行った後に、得られた有機相を一緒にして食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、次いで40℃で減圧下で濃縮した。得られた残留物を、シリカゲルを用いてフラッシュクロマトグラフィー(溶離液: 酢酸エチル/ヘプタン 1:1)により精製して、予測した化合物を黄色油状物の形で得た(3.08 g; 収率66%)。

$\text{NMR} (^1\text{H}, 400 \text{ MHz}, \text{CDCl}_3)$: 7.62–7.04(m, 15H, 芳香族H, NH); 5.18(s, 2H, OCH_2); 3.87–3.69(AB, 2H, CH_2NH , $2J_{\text{AB}}=13 \text{ Hz}$); 3.38(dd, 1H, CHNH , $3J=4.5 \text{ Hz}$, $2J=8.5 \text{ Hz}$); 2.98(m, 1H, CH_2CH); 2.88(m, 1H, CH_2CH); 2.17(m, 1H, CH_2); 1.97(m, 1H, CH_2)。

MS/LC: 計算値 $\text{MM}=431.2$; $m/z=432.2(\text{M}+\text{H})$; $m/z=430.8(\text{M}+\text{H})$ 。

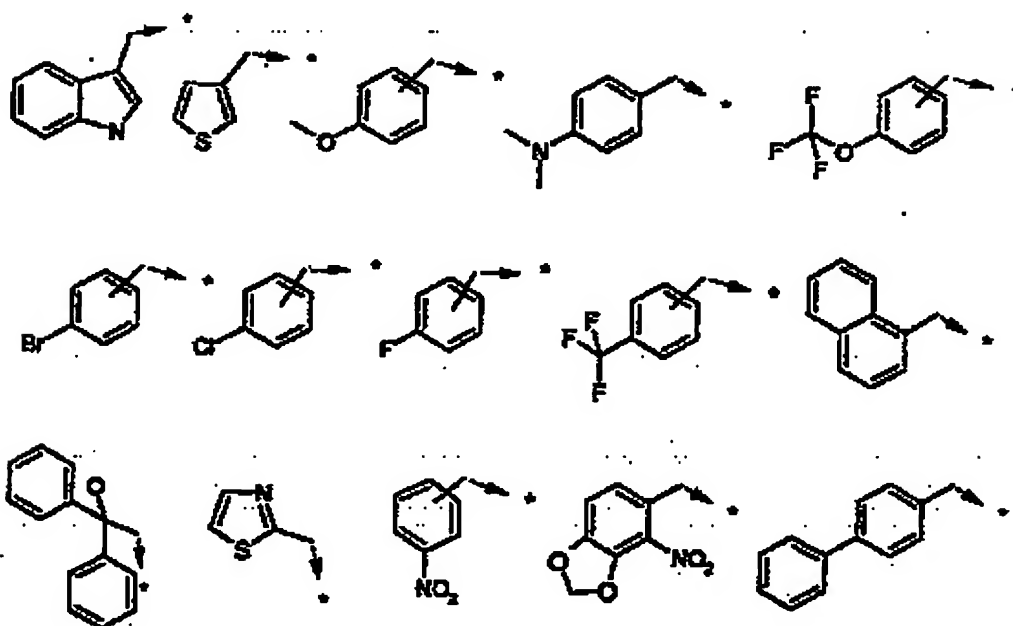
【0045】

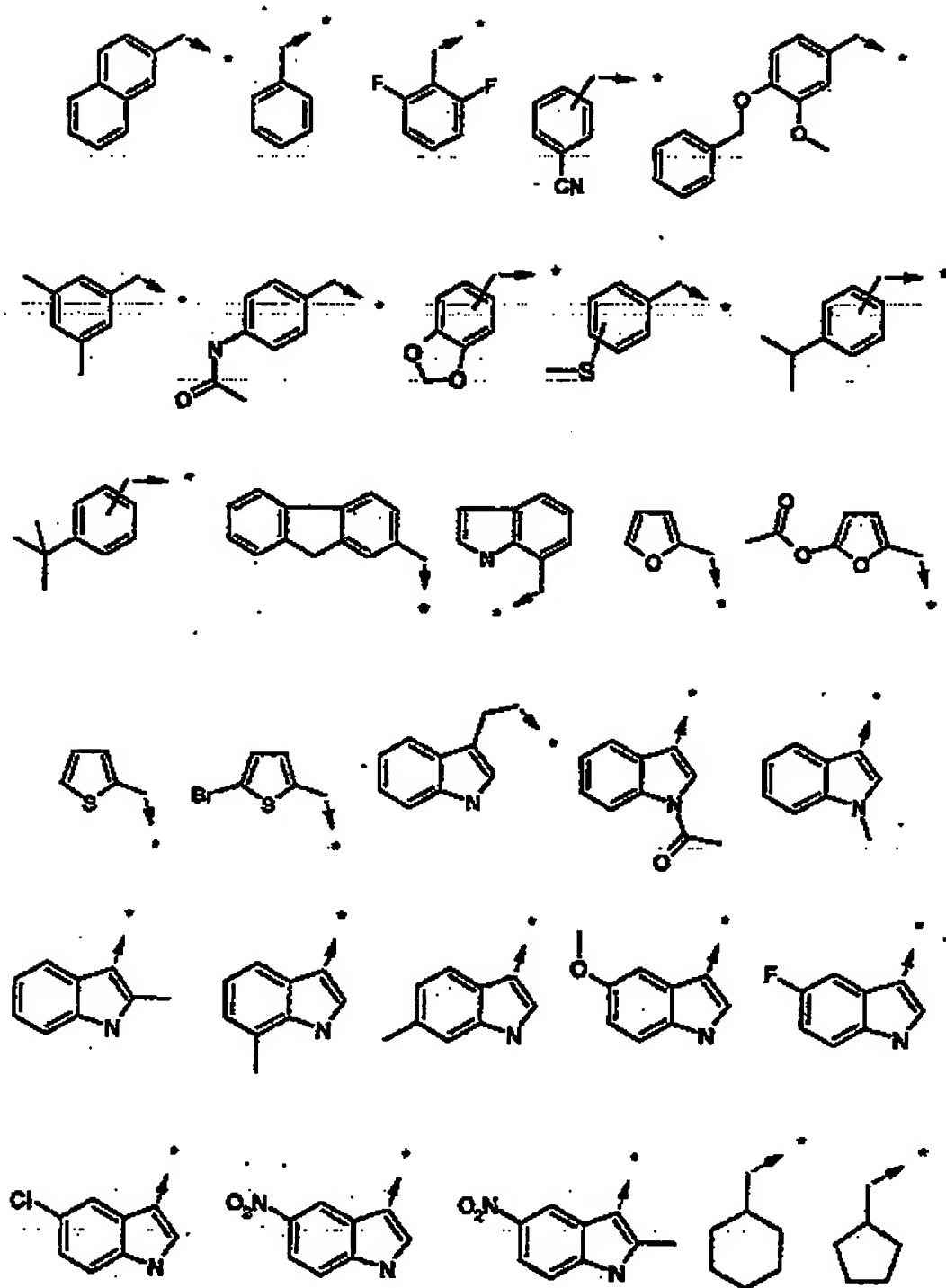
(2S)-4-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)-2-[(3-チエニルメチル)アミノ]ブタン酸ベンジルについて記載した方法と同様にして下記の化合物(その2種類の鏡像異性体)を製造した。

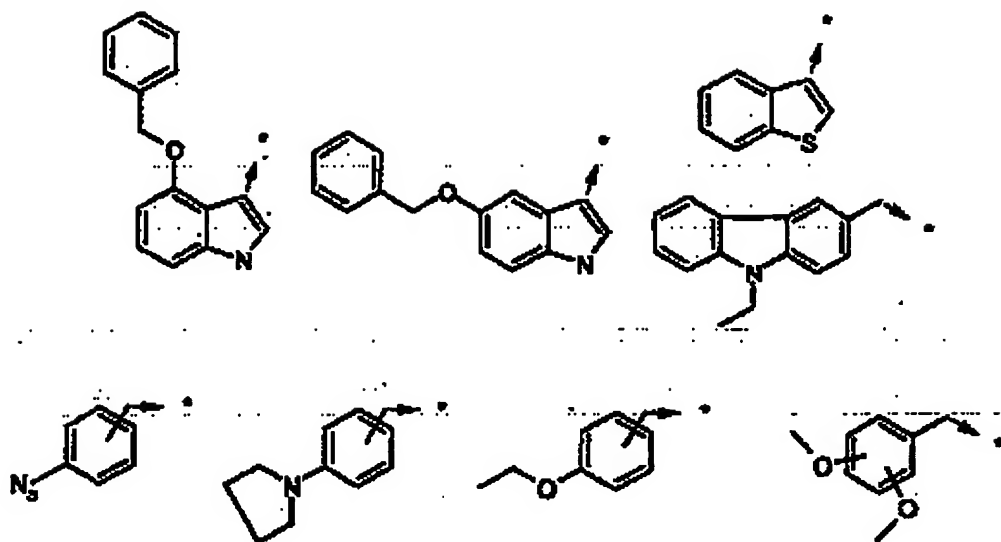


【0046】

前記の式において、R³ は下記の基：



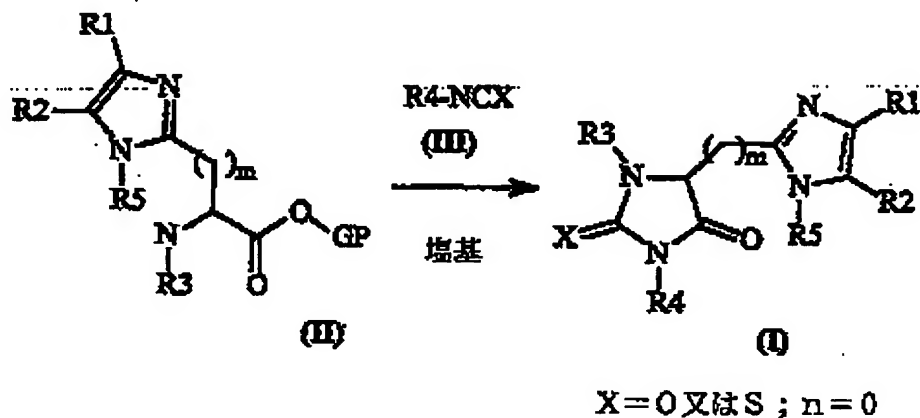




の中の一つを表す。

【0047】

ヒダントイン類及びチオヒダントイン類の製造



一般的方法：

式(II)〔式中、m、R¹、R²、R³及びR⁵は前記の一般式(I)における意義と同一の意義を有し、且つ基-O-GPはアルコールから誘導される脱離性保護基、特にベンジルオキシ基、メトキシ基又はtert-ブトキシ基である〕で示されるアミンを、非プロトン性溶媒、好ましくはテトラヒドロフラン又はジクロロメタン中で、トリエチルアミン又はN,N-ジイソプロピルエチルアミンのような第三級塩基の存在下又は不存在下で、一般式 R⁴-NOX〔式中、R⁴及びXは前記の一般式(I)

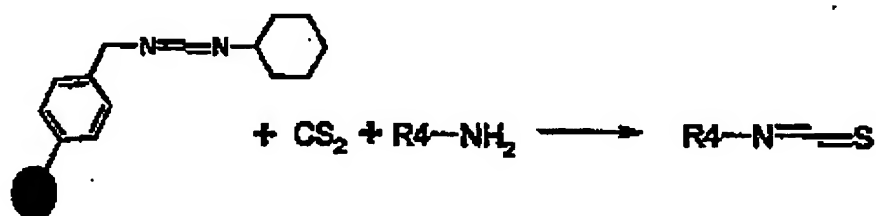
における意義と同一の意義を有する]で示されるイソシアネート又はイソチオシアネートを用いて、約20～60℃の温度で約1～24時間処理する。得られるヒダントイン又はチオヒダントインを、シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーによるか又は得られる反応混合物に例えばアミノメチルポリスチレン樹脂 (Novabiochem社から得られる)のようなポリマーに担持させた親核性反応剤を加え、次いで濾過し、濾液を蒸発させることによって、60～95%の収率で単離することができる。

【0048】

R⁴が第一級アミノ末端基を有する基を表す(例えば、R⁴がアミノエチル基、アミノプロピル基などを表す)場合には、前記の反応剤はR⁴-NCH₃でないが、そのアミノ基が適当な保護基、例えばtert-ブトキシカルボニル基で保護されている対応化合物である。従って、一般式(I)で示される化合物を得るためには、次の脱保護工程(標準条件下で行う、すなわち酸処理)を行わなければならない。

【0049】

市販されていない一般式(III)のイソチオシアネートの調製



これらの化合物は次のようにして調製する：一般式 R⁴-NH₂ の第一級アミンを、非プロトン性溶媒、好ましくはテトラヒドロロン又はジクロロメタン中で、二硫化炭素と N-シクロヘキシルカルボジイミド N-メチルポリスチレン樹脂との混合物で20～50℃で1時間～18時間処理する。得られるイソチオシアネートをフリット(frit)を用いて濾過し、次いで濾液を蒸発させた後に単離する。

【0050】

6-イソチオシアネート-N,N-ジメチル-1-ヘキサミンの調製

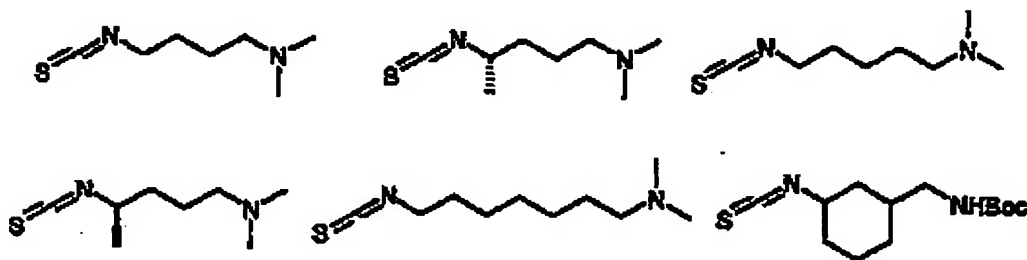


N-シクロヘキシルカルボジイミド N-メチルポリスチレン樹脂 (7.8 g、1.1当量；Novabiochem社から入手した、装填量1.95mmol/g) を無水THF (120mL) に懸濁した懸濁物に、二硫化炭素(8.3mL、10当量)と、N,N-ジメチル-1,6-ヘキサジアミン(2 g、1 当量)をTHF(10mL)に溶解した溶液とを連続して滴下した。得られた懸濁物を約20℃で2時間攪拌し、次いでフリットを用いて濾過した。次いで、得られた濾液を減圧下で40℃で濃縮乾固して予測したイソチオシアネート誘導体を得た(2.6g、収率93%)。

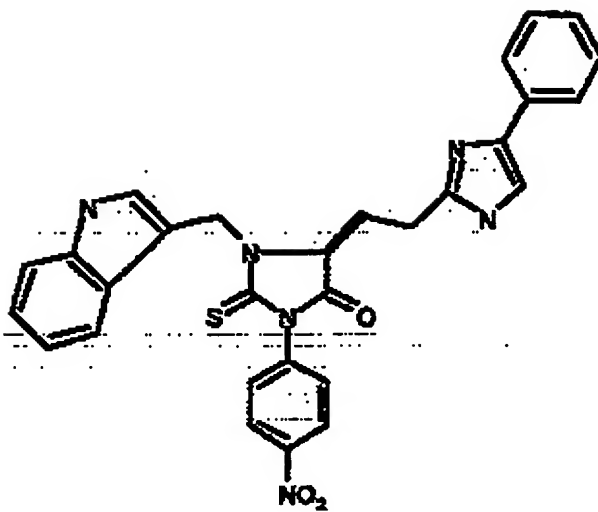
NMR(¹H, 400 MHz, CDCl₃): 3.50(t, 2H); 2.24(t, 2H), 2.20(s, 6H), 1.68(q, 2H), 1.50-1.31(m, 6H)。

【0051】

6-イソチオシアネート-N,N-ジメチル-1-ヘキサジアミンについて記載した前記の方法と同様にして下記の化合物を製造した。



(5S)-1-(1H-インドール-3-イルメチル)-3-(4-ニトロフェニル)-5-[2-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)エチル]-2-チオキソ-4-イミダゾリジノンの製造



(2S)-2-[(1H-インドール-3-イルメチル)アミノ]-4-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)ブタン酸ペンシル(93 mg; 1 当量)をTHF(2 ml)に溶解した溶液に、4-ニトロフェニルイソチオシアネート(43mg; 1.2当量)を加えた。得られた混合物を約20℃で2時間攪拌し、次いでTHF 4 mlを用いて希釈した。アミノメチルポリスチレン樹脂 (Novabiochem社から入手した、装填量3.2mmol/g、125mg、2 当量)を加え、次いでトリエチルアミン(200 μ l)を加えた。得られた混合物を約20℃で15時間攪拌し、次いでフリットを用いて濾過した。得られた濾液を減圧下で40℃で濃縮乾固した(ジクロロメタンとの同時蒸発により過剰量のトリエチルアミンを除去する必要がある)。得られた残留物をシリカゲルを用いてフラッシュクロマトグラフィー(溶離液:酢酸エチル/ヘプタン 9:1)により精製することにより、予測した化合物を得た(90mg; 収率84%)。

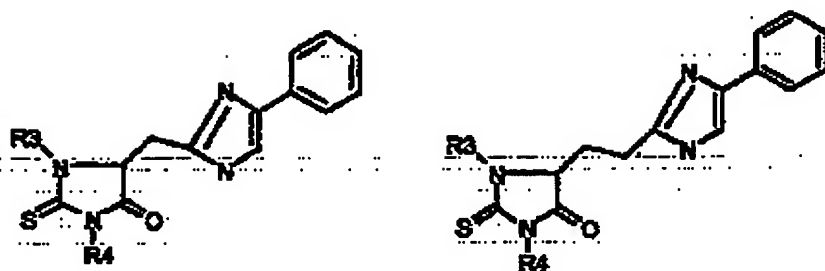
NMR(1 H, 400 MHz, CDCl_3): 8.24–7.09(m, 17H, 芳香族H, NH); 5.88, 4.64(AB, 2H, CH_2N , $2J_{AB}=15$ Hz); 3.38(dd, 1H, CH, $3J=3.0$ Hz, $2J=8.5$ Hz); 2.92(m, 2H, CH_2CH); 2.74(m, 1H, CH_2); 2.24(m, 1H, CH_2)。

MS/LC: 計算値 $\text{MM}=536.2$; $m/z = 537.1(\text{M}+\text{H})$ 。

【0052】

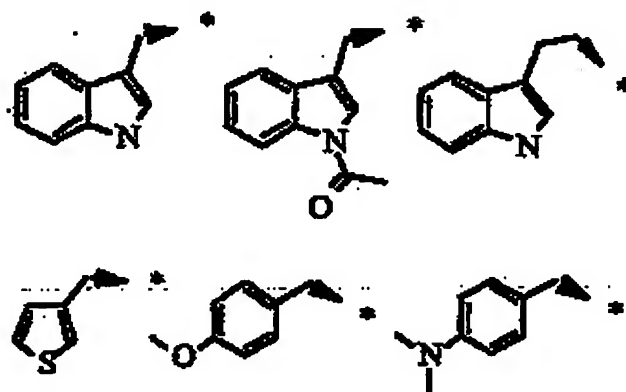
(5S)-1-(1H-インドール-3-イルメチル)-3-(4-ニトロフェニル)-5-[2-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)エチル]-2-チオキソ-4-イミダゾリジノンについて記載した方法(任意であるシリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィー

による最終精製を除く)と同様にして下記の化合物(その2種類の鏡像異性体)を製造した。



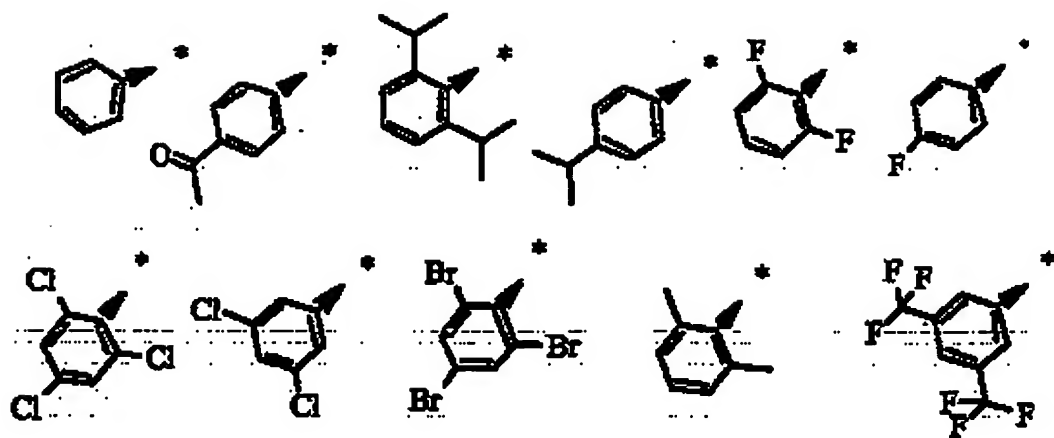
【0053】

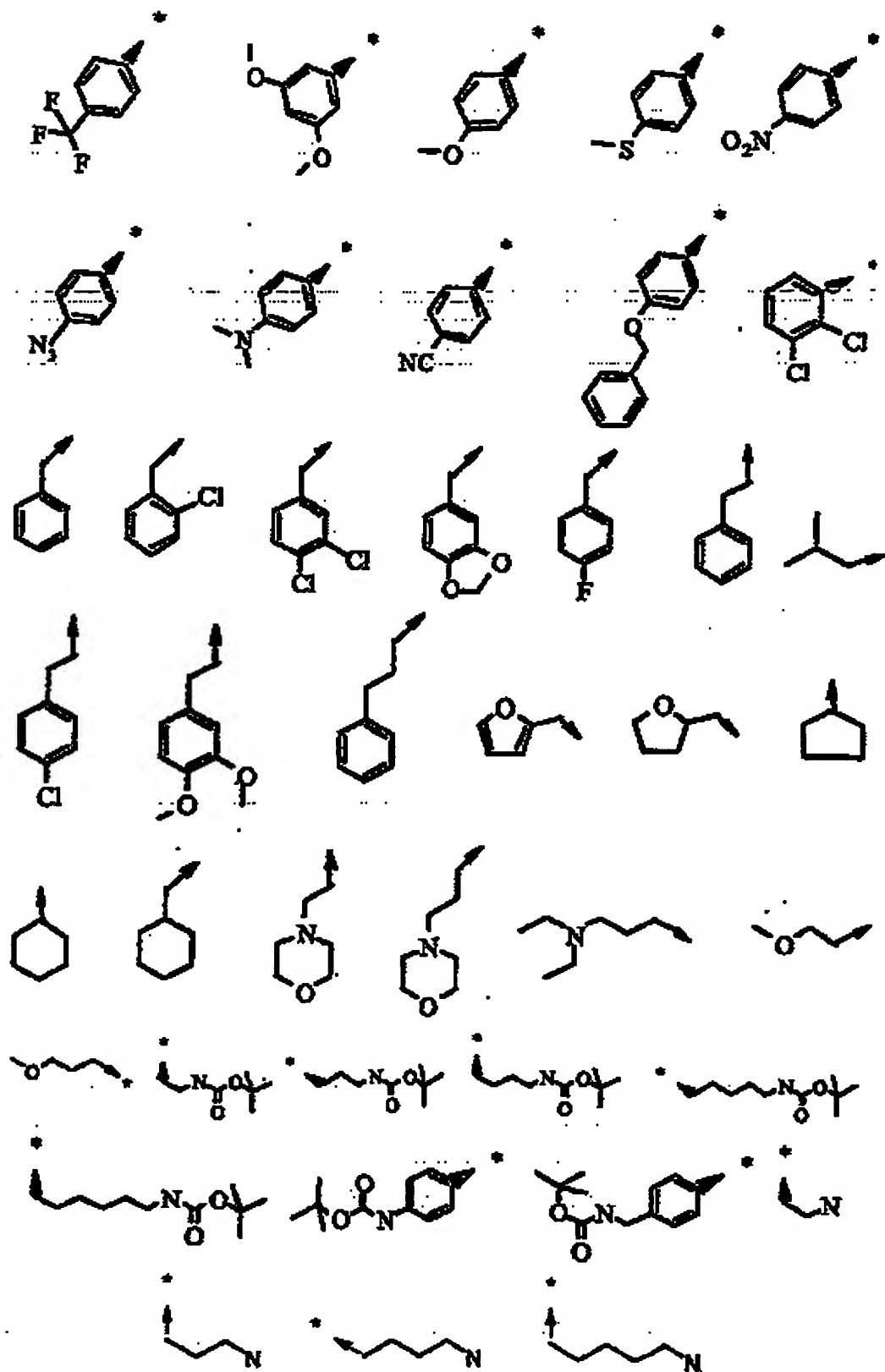
前記の式において、 R^3 は下記の基：

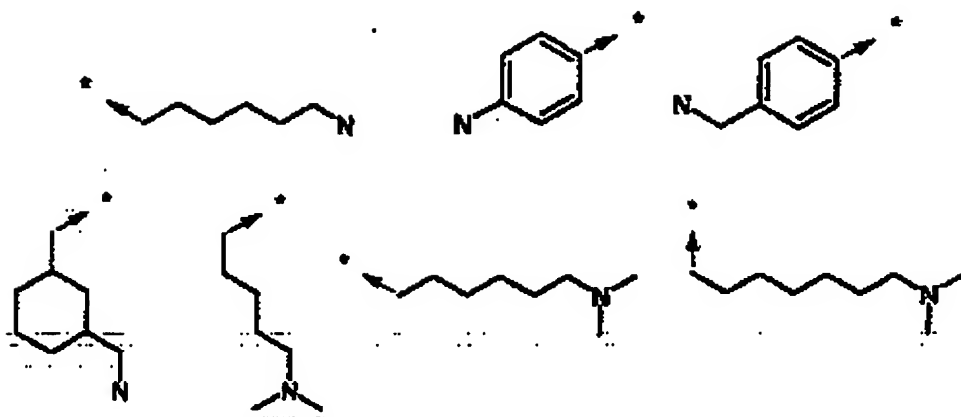


の中の一つを表し；且つ

R^4 は下記の基：



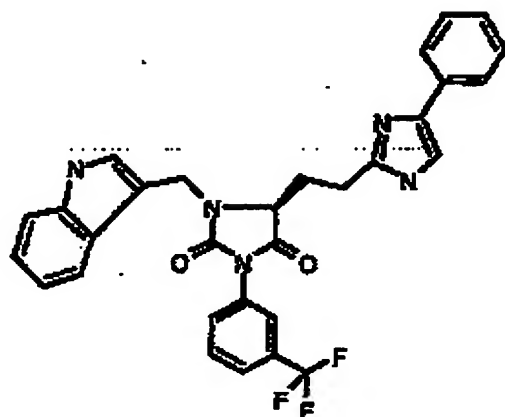




の中の一つを表す。

【0054】

(5S)-1-(1H-インドール-3-イルメチル)-5-[2-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)エチル]-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2,4-イミダゾリジンジオンの製造



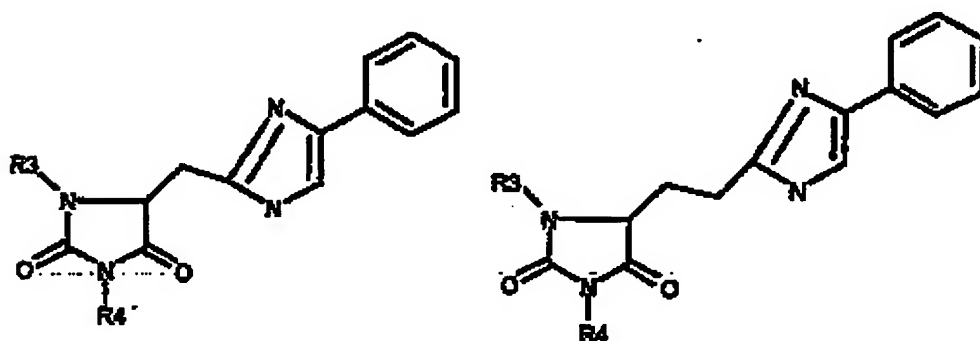
(2S)-2-[(1H-インドール-3-イルメチル)アミノ]-4-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)アタン酸ベンジル(23mg; 1当量)をTHF 2 mlに溶解した溶液に、3-トリフルオロメチル-フェニルイソシアネート(11mg; 1.2当量)を加えた。混合物を約20℃で2時間攪拌し、次いでTHF 2 mlを用いて希釈した。アミノメチルポリスチレン樹脂(Novabiochem社から入手した、装填量3.2mmol/g、125mg、2当量)を加え、次いでトリエチルアミン(200 μ l)を加えた。得られた混合物を約20℃で15時間攪拌し、次いでフリットを用いて濾過した。次いで、得られた濾液を減圧下で40℃で濃縮乾固して(ジクロロメタンとの同時蒸発により過剰量のトリエチ

ルアミンを除去する必要がある)、予測した化合物を得た(25mg; 収率92%)。
 NMR(^1H , 400 MHz, CDCl_3): 7.75–6.99(m, 17H, 芳香族H, NH); 5.25, 4.44(AB, 2H, CH_2N , $J_{\text{AB}}=15$ Hz); 3.77(m, 1H, CH); 2.92(m, 1H, CH_2CH); 2.88(m, 1H, CH_2CH); 2.72(m, 1H, CH_2); 2.17(m, 1H, CH_2)。

MS/LC: 計算値 $\text{MM}=543.2$; $m/z=544.2(\text{M}+\text{H})$ 。

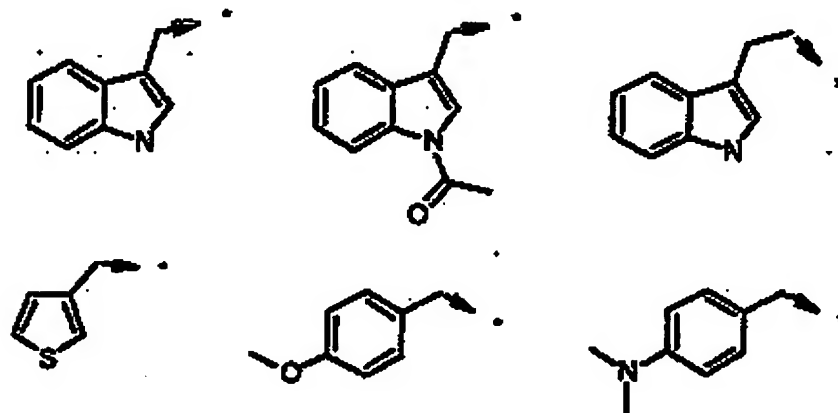
【0055】

(5S)-1-(1H-インドール-3-イルメチル)-5-[2-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)エチル]-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2,4-イミダゾリジンジオンについて記載した方法と同様にして下記の化合物(その2種類の鏡像異性体)を製造した。



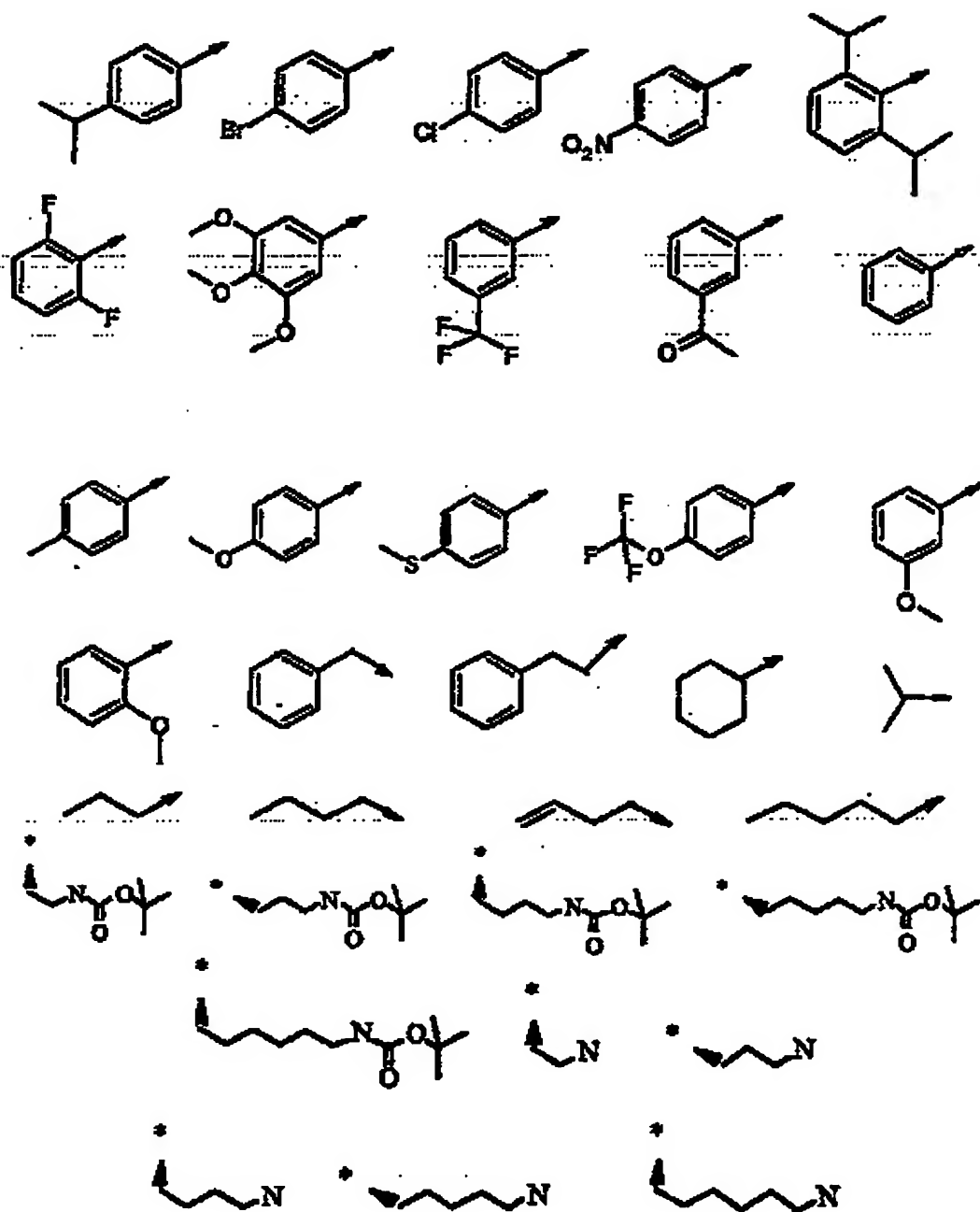
【0056】

前記の式において、 R^3 は下記の基:



の中の一つを表し; 且つ

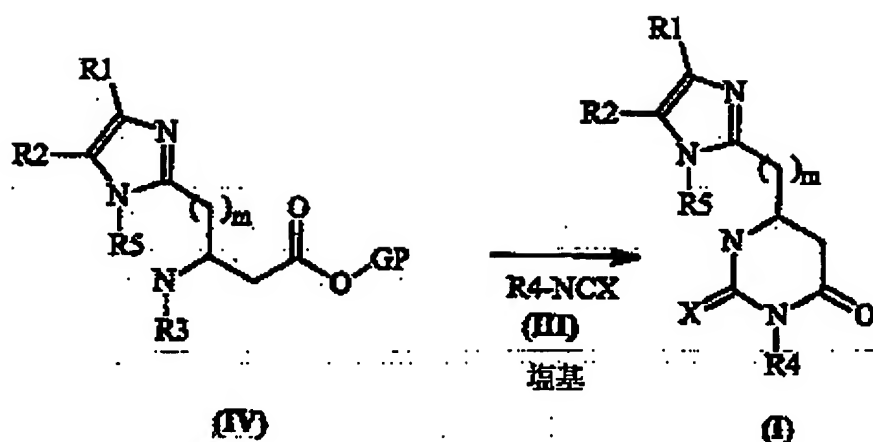
R⁴ は下記の基：



の中の一つを表す。

【0057】

ジヒドロピリミジン-2,4-ジオン類及び2-チオキソテトラヒドロ-4-ピリミジノン類の製造



一般的方法：

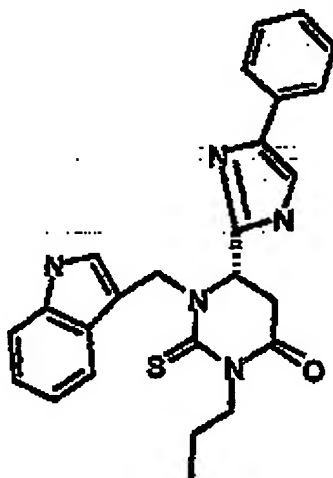
一般式(IV)〔式中、 m 、 $R1$ 、 $R2$ 、 $R3$ 及び $R5$ は前記の一般式(I)における意義と同一の意義を有し且つ基-O-GPはアルコールから誘導される脱離性保護基、特にベンジルオキシ基、メトキシ基又はtert-ブトキシ基である〕で示されるアミンを、非プロトン性溶媒、好ましくはTHF又はジクロロメタン中で、第三級塩基、例えばトリエチルアミン又はN,N-ジイソプロピルエチルアミンの存在下で、イソシアネート又はイソチオシアネート $R4-NOX$ を用いて、約20~70℃の温度で約1~48時間処理する。得られる化合物を、シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーにより又は例えばアミノメチルポリスチレン樹脂(Novabiochem社から入手した)のようなポリマーに担持させた親核性反応剤を反応混合物に加え、次いで濾過し、濾液を蒸発させることによって、40~90%の収率で単離することができる。

【0058】

$R4$ が第一級アミノ末端基を有する基を表す(例えば、 $R4$ がアミノエチル基、アミノプロピル基などを表す)場合には、前記の反応剤は $R4-NOX$ ではないが、そのアミノ基が適当な保護基、例えばtert-ブトキシカルボニル基で保護されている対応化合物である。従って、一般式(I)で示される化合物を得るためには、次の脱保護工程(標準条件下で行う、すなわち酸処理)を行わなければならない。

【0059】

(6S)-1-(1H-インドール-3-イルメチル)-3-プロピル-6-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)-2-チオキソテトラヒドロ-4(1H)-ピリミジノンの製造



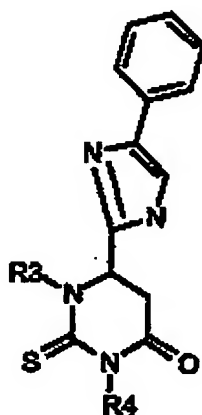
(3S)-3-[(1H-インドール-3-イルメチル)アミノ]-3-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)プロパン酸ペンシル(90 mg; 1 当量)をTHF(2 ml)に溶解した溶液に、プロピルイソチオシアネート(25 μ l; 1.2 当量)を加えた。混合物を約40℃の温度で15時間撹拌し、次いでTHF 2 mlで希釈した。アミノメチルポリスチレン樹脂(Novabiochem社から入手した、装填量3.2 mmol/g、125 mg、2 当量)を加えた。得られた混合物を約20℃の温度で5時間撹拌し、次いでフリットを用いて濾過した。得られた濾液を減圧下で40℃で濃縮した。得られた残留物に、THF 1 mlとトリエチルアミン 1 mlを加えた。得られた混合物を約40℃の温度で15時間撹拌し、次いで減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(溶離液:酢酸エチル/ヘプタン 8:2)により精製することにより、予測した化合物を得た(72 mg; 収率82%)。

NMR(^1H , 400 MHz, CDCl_3): 2種類のアトロプ異性体の混合物: 8.69–6.45(m, 12H, 芳香族H, NH); 6.42, 4.89(AB, 1H, CH_2 , $J_{AB}=14.5$ Hz); 5.78, 5.42(AB, 1H, CH_2 , $J_{AB}=14.5$ Hz); 4.99(m, 1H, CH); 4.41–4.36(m, 1H, CH_2); 4.20–4.11(m, 1H, CH_2); 3.49, 2.94(AB, 1H, CH_2CO , $J_{AB}=16$ Hz); 3.28, 2.80(AB, 1H, CH_2CO , $J_{AB}=16$ Hz); 1.52(m, 1H, CH_2); 1.40(m, 1H, CH_2); 0.76, 0.62(2m, 3H, CH_3)。

MS/LC: 計算値 $MM=443.2$; $m/z=444.2(M+H)$ 。

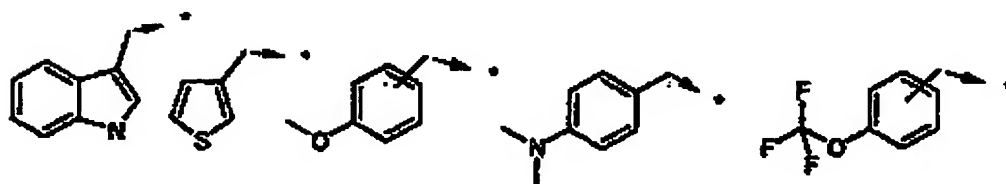
【0060】

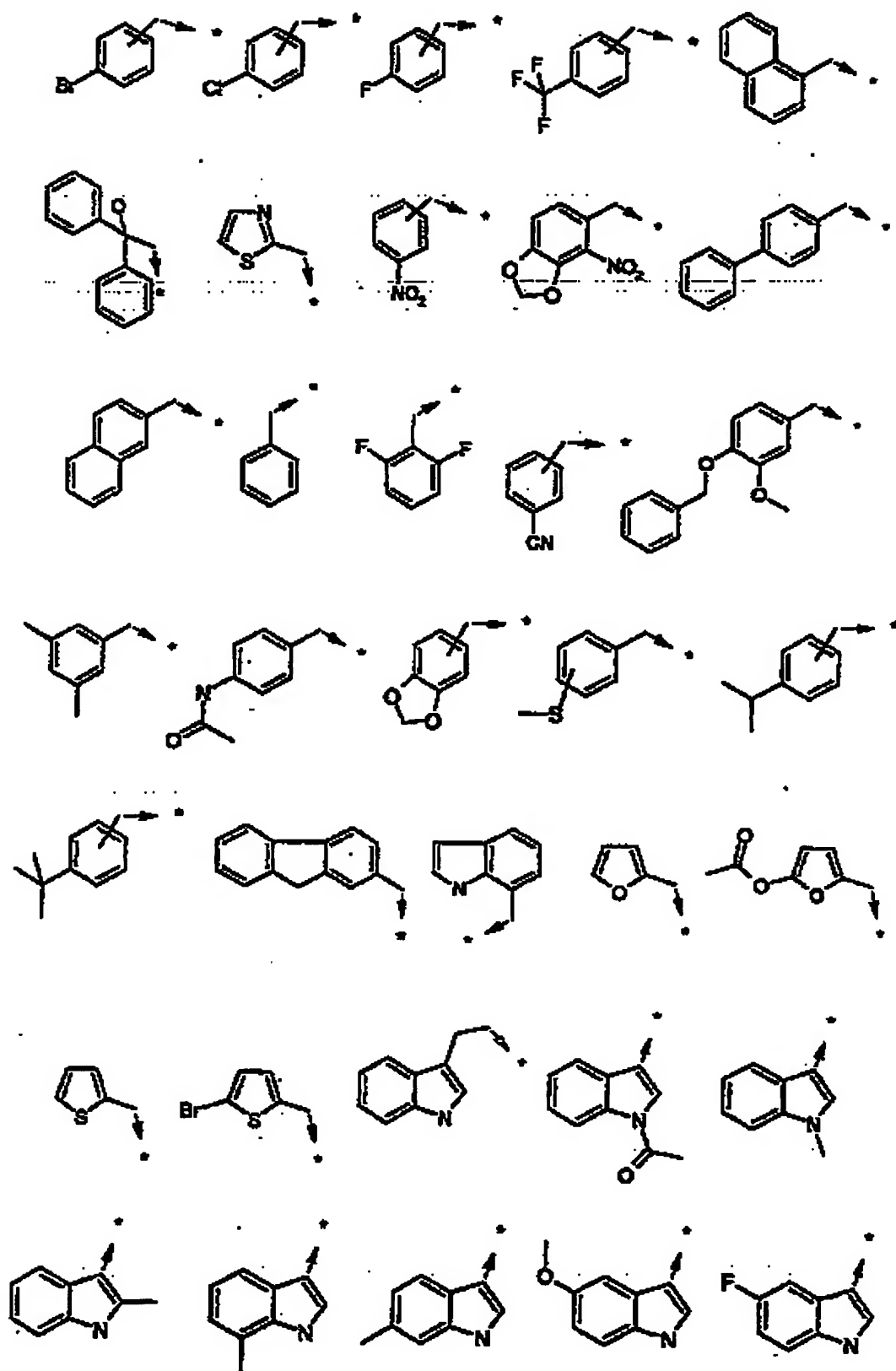
(6S)-1-(1H-インドール-3-イルメチル)-3-プロピル-6-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)-2-チオキソテトラヒドロ-4(1H)-ピリミジノンについて記載した方法（任意であるシリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーにより最終精製は除く）と同様にして、下記の化合物（その2種類の鏡像異性体）を製造した。

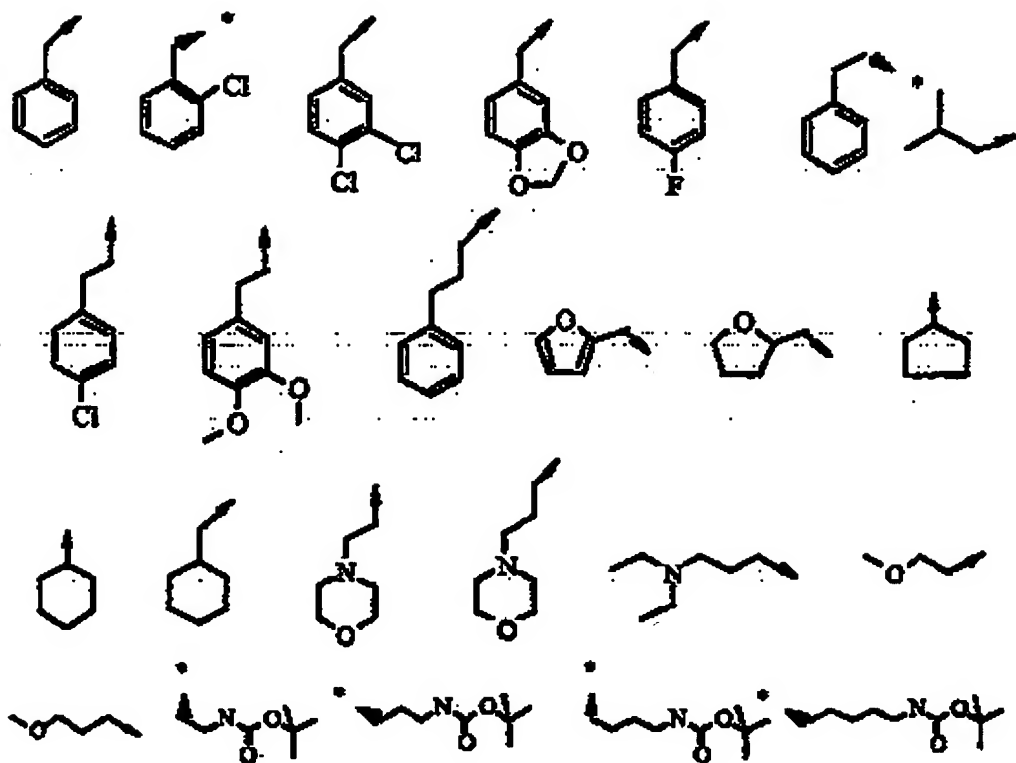


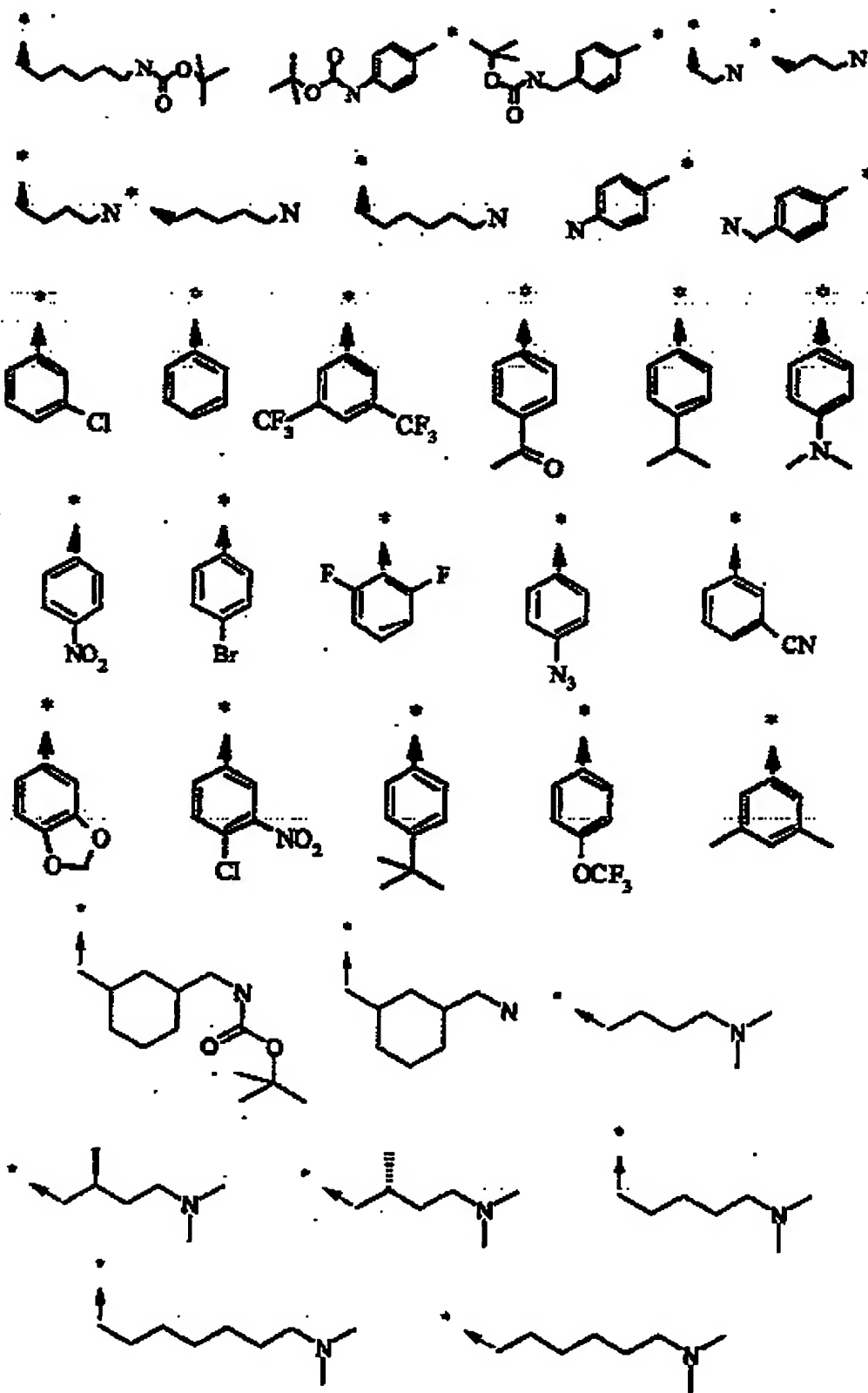
【0061】

前記の式において、 R^3 は下記の基：





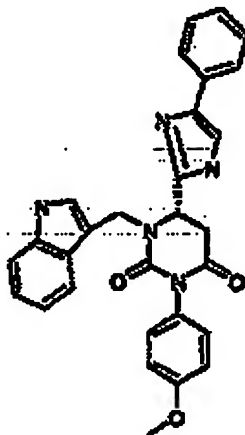




の中の一つを表す。

【0062】

(6S)-1-(1H-インドール-3-イルメチル)-3-(4-メトキシフェニル)-6-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)シヒドロ-2,4(1H,3H)-ピリミジンジオンの製造



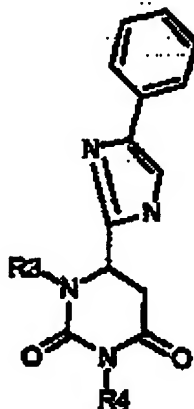
(3S)-3-[(1H-インドール-3-イルメチル)アミノ]-3-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)プロパン酸ベンジル(100 mg; 1 当量)をTHF(2 ml)に溶解した溶液に、4-メトキシフェニルイソシアネート(40 μ l; 1.2 当量)を加えた。混合物を約20℃の温度で5時間攪拌し、次いでTHF 2 mlで希釈した。アミノメチルポリスチレン樹脂(Novabiochem社から入手した、装填量3.2mmol/g、138mg、2 当量)を加えた。得られた混合物を約20℃の温度で3時間攪拌し、次いでフリットを用いて濾過した。得られた濾液を減圧下で40℃で濃縮した。得られた残留物に、THF 2 mlとトリエチルアミン 2 mlを加えた。混合物を24時間還流し、次いで減圧下で濃縮した。得られた残留物を、シリカゲルを用いてフラッシュクロマトグラフィー(溶離液:酢酸エチル/ヘプタン 8:2)により精製することにより、予測した化合物を得た(80mg; 収率74%)。

NMR(1 H, 400 MHz, $CDCl_3$): 2種類のアトロープ異性体の混合物: 9.67-8.96(2s, 1H, NH); 8.49(s, 1H, NH); 5.15, 4.36(AB, 1H, CH_2 , J_{AB} =15 Hz); 5.08, 4.69(AB, 1H, CH_2 , J_{AB} =15 Hz); 4.67, 4.57(2m, 1H, CH); 3.72(s, 3H, OCH_3); 3.29-2.79(m, 2H, CH_2CO)。

MS/LC: 計算値 MM=491.2; m/z =492.3(M+H)。

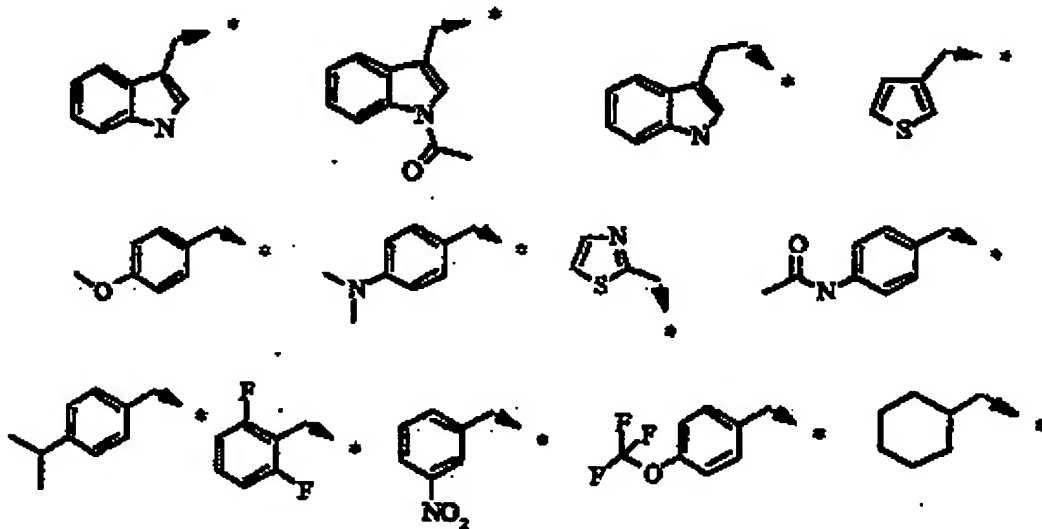
【0063】

(6S)-1-(1H-インドール-3-イルメチル)-3-(4-メトキシフェニル)-6-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)ジヒドロ-2,4(1H,3H)-ピリミジンジオンについて記載した方法（任意であるシリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーにより最終精製は除く）と同様にして、下記の化合物（その2種類の鏡像異性体）を製造した。



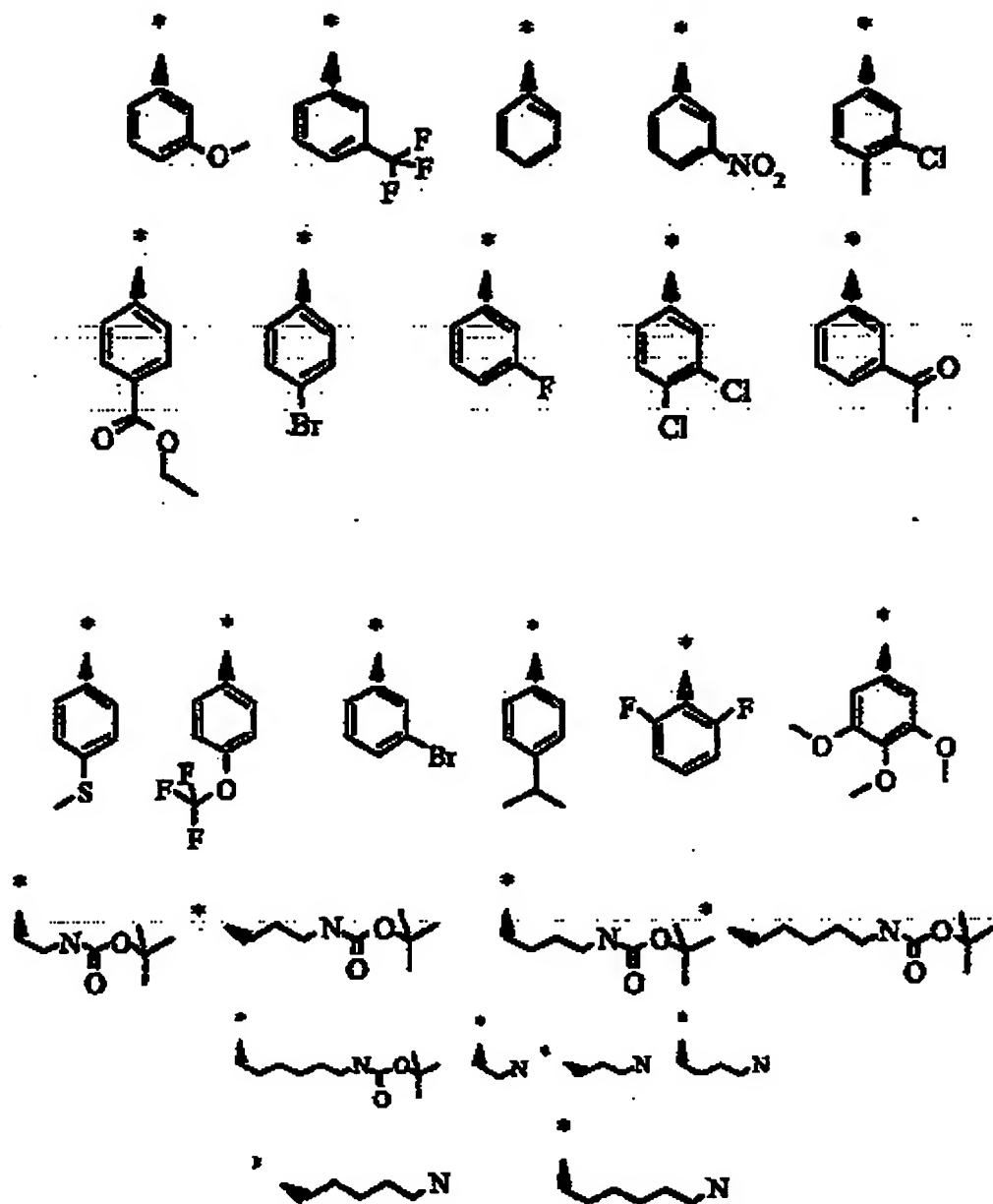
【0064】

前記の式において、R³ は下記の基：



の中の一つを表し；且つ

R⁴ は下記の基：



の中の一つを表す。

【0065】

実施例

前記の製造方法に従って製造した実施例を下記の表に示す。これらの実施例は前記の方法を例証するために示すものであり、本発明の範囲を限定するものとみなされるべきものではない。

【0066】

化合物の同定に使用した分析方法

得られた化合物は、それらの保持時間(t_R と略記する)とマスマスペクトル分析(MH^+)によって特定した。

質量分析

質量分析については、エレクトロスプレー源を備えている単一の四重極質量分析計 (Micromass製、プラットフォームモデル) を、50%バレー (valley) において0.8 Daの解像度で使用する。

較正は、イソプロパノール/水の混合物(容量比1/1)の溶液に溶解した沃化ナトリウム及び沃化ルビジウムの較正様混合液を使用して質量80 Da~1000 Daの間で毎月行う。

【0067】

高速液体クロマトグラフィー (HPLC)

液体クロマトグラフィーについては、インライン脱気装置、クォータナリー (quaternary) ポンプ、カラムオープン及びダイオードアレイUV検出器を有するHPLC HP 1100装置 (ヒューレット・パッカード社製) を使用した。

実施例に応じて種々の溶出条件を使用した。

— 条件(i):

溶離液: A 水+0.04%トリフルオロ酢酸

B アセトニトリル

T(分)	A%	B%
0	100	0
1	100	0
8	30	70
10	30	70

流量: 1.1ml/分

注入量: $5 \mu l$

カラム: Uptisphere ODS $3 \mu m$ 33⁺ 内径4.6mm

温 度： 40℃

【0068】

— 条件(ii):

溶離液： A 水+0.04%トリフルオロ酢酸

B アセトニトリル

T(分)	A%	B%
0	90	10
6	15	85
10	15	85

流 量： 1.1ml/分

注入量： 5 μ l

カラム： Uptisphere ODS 3 μ m 50 μ m 内径4.6mm

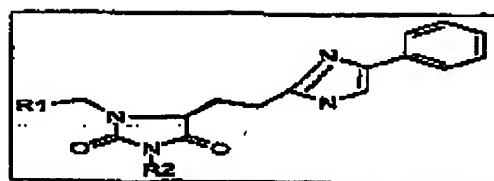
温 度： 40℃

【0069】

溶出条件(i)は、実施例1～479、560～572及び733～1040の同定に使用した。

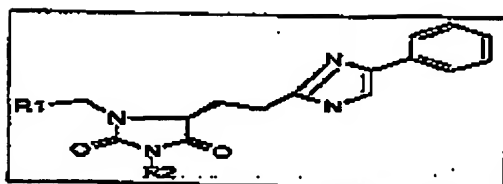
溶出条件(ii)については、実施例480～559、573～732及び1041～1234の同定に使用した。UV検出器は全ての実施例について220 nmの波長で実施した。

【0070】

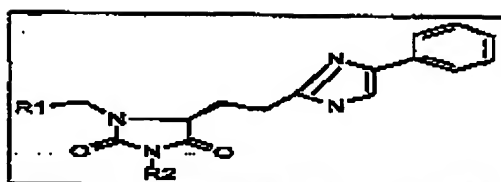


Analysis

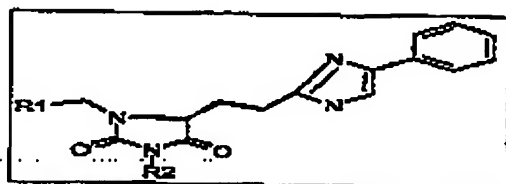
Ex. No.	Formula	R1	R2	Yield	rt (min)	[M+H] ⁺
1	C28H25N5O2			88.8%	5.2	475.2
2	C30H27N5O2			91.5%	6.4	490.3
3	C30H27N5O3			89.1%	5.2	505.3
4	C30H27N5O2S			91.0%	5.6	522.2
5	C30H24F3N5O3			83.1%	7.0	580.2
6	C32H31N5O2			84.9%	7.0	518.3
7	C29H24BrN5O2			81.5%	4.7	668.1
8	C29H24ClN5O2			79.1%	5.9	510.2
9	C29H24N5O4			87.3%	6.4	521.2
10	C38H37N5O2			94.1%	7.3	680.3
11	C29H25F2N5O2			93.9%	6.5	512.2
12	C30H27N5O2			96.3%	6.4	480.2
13	C31H29N5O2			92.0%	6.5	504.2
14	C29H31N5O2			85.7%	8.8	432.3
15	C29H27N5O2			94.2%	5.9	462.3



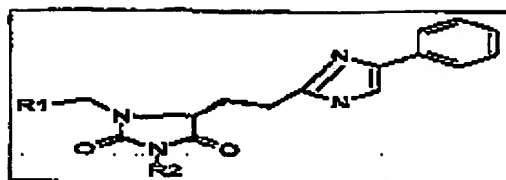
Ex. No.	Formula	R1	R2	Purity	n _D (20°C)	[M] _D ²⁰
16	C ₂₇ H ₂₉ N ₃ O ₂			91.7%	8.3	458.2
17	C ₂₈ H ₂₉ N ₃ O ₂			96.5%	8.3	440.2
18	C ₂₈ H ₃₁ N ₃ O ₂			87.3%	8.6	470.2
19	C ₂₉ H ₂₇ N ₃ O ₂			89.1%	8.0	442.2
20	C ₃₂ H ₃₁ N ₃ O ₅			80.6%	8.1	586.2
21	C ₂₅ H ₂₂ N ₄ O ₂ S			92.5%	8.9	443.2
22	C ₂₆ H ₂₄ N ₄ O ₂ S			90.2%	8.2	457.2
23	C ₂₈ H ₂₄ N ₄ O ₂ S			82.1%	8.0	473.2
24	C ₂₆ H ₂₄ N ₄ O ₂ S			92.6%	8.4	489.2
25	C ₂₈ H ₂₁ F ₃ N ₄ O ₃ S			87.7%	6.8	527.2
26	C ₂₉ H ₂₅ N ₄ O ₂ S			87.8%	8.8	486.8
27	C ₂₅ H ₂₁ BrN ₄ O ₂ S			84.3%	6.6	629.1
28	C ₂₅ H ₂₁ ClN ₄ O ₂ S			84.6%	8.4	477.2
29	C ₂₆ H ₂₁ N ₅ O ₄ S			84.0%	8.2	488.2
30	C ₃₁ H ₃₄ N ₄ O ₂ S			97.2%	7.2	527.2



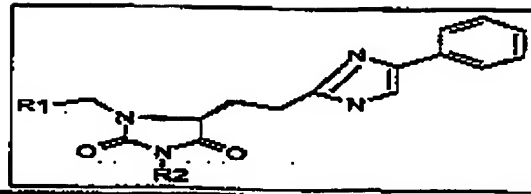
Ex. No.	Formula	R1	R2	Yield	α (D ₂₀)	[M _n] ^a
31	C ₂₆ H ₂₀ F ₂ N ₄ O ₂ S			86.7%	6.1	479.2
32	C ₂₈ H ₂₄ N ₄ O ₂ S			88.3%	6.2	467.2
33	C ₃₁ H ₂₈ N ₄ O ₂ S			63.8%	6.4	471.2
34	C ₂₉ H ₂₆ N ₄ O ₂ S			68.5%	6.4	449.2
35	C ₂₃ H ₂₀ N ₄ O ₂ S			90.8%	6.7	409.2
36	C ₂₅ H ₂₂ N ₄ O ₂ S			91.5%	6.1	423.2
37	C ₂₂ H ₁₈ N ₄ O ₂ S			87.8%	5.5	407.2
38	C ₂₄ H ₂₀ N ₄ O ₂ S			64.3%	6.4	437.2
39	C ₂₃ H ₂₀ N ₄ O ₂ S			37.2%	5.7	409.2
40	C ₂₈ H ₂₈ N ₄ O ₅ S			82.2%	5.9	539.2
41	C ₂₈ H ₂₈ N ₄ O ₃ S			63.8%	6.1	467.2
42	C ₂₉ H ₂₈ N ₄ O ₃ S			95.8%	6.3	481.2
43	C ₂₉ H ₂₈ N ₄ O ₄ S			83.0%	6.1	487.2
44	C ₂₈ H ₂₈ N ₄ O ₃ S			94.8%	5.5	519.2
45	C ₂₉ H ₂₅ F ₃ N ₄ O ₄ S			80.4%	6.9	551.2



Ex. No.	Formula	R1	R2	Purity	rt (min)	[α] _D 20
46	C ₃₁ H ₃₂ N ₄ O ₃			87.7%	6.8	509.3
47	C ₂₈ H ₂₈ N ₄ O ₃			84.3%	6.8	547.1
48	C ₂₈ H ₂₅ N ₄ O ₃			88.8%	6.5	501.2
49	C ₂₉ H ₂₃ N ₅ O ₃			89.8%	6.3	512.2
50	C ₃₄ H ₃₂ N ₄ O ₃			88.3%	7.2	331.5
51	C ₂₉ H ₂₄ F ₂ N ₄ O ₃			88.0%	6.2	503.2
52	C ₂₉ H ₂₈ N ₄ O ₃			94.8%	6.4	481.3
53	C ₃₀ H ₃₀ N ₄ O ₃			91.8%	6.4	485.3
54	C ₃₀ H ₃₀ N ₄ O ₃			85.8%	6.5	473.3
55	C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₃			88.7%	6.5	453.3
56	C ₂₆ H ₃₀ N ₄ O ₃			90.8%	6.2	447.3
57	C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₃			87.1%	6.7	481.2
58	C ₂₇ H ₃₂ N ₄ O ₃			75.5%	6.5	481.3
59	C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₃			88.1%	6.9	433.3
60	C ₃₁ H ₃₂ N ₄ O ₆			83.5%	6.0	657.2

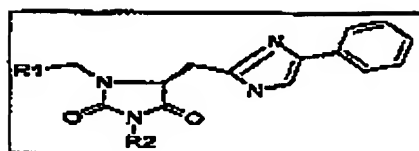


Ex. No.	Formula	R1	R2	Purity	rt (min)	SM-H ⁺
61	C26H29N5O2			92.53%	5.3	490.3
62	C30H31N5O2			91.74%	5.6	494.3
63	C30H31N5O3			94.89%	6.4	510.3
64	C30H31N5O2S			93.35%	5.8	529.3
65	C30H29F3N5O3			89.3%	6.3	564.2
66	C29H33N5O2			88.18%	6.3	522.3
67	C29H29BrN5O2			94.14%	6.9	530.1
68	C29H29ClN5O2			95.8%	5.8	514.2
69	C29H29N5O4			94.4%	6.9	525.3
70	C29H41N5O2			88.76%	8.8	534.3
71	C28H27F2N5O2			95.29%	5.6	516.3
72	C30H31N5O2			87.58%	6.6	494.3
73	C31H35N5O2			94.57%	5.7	508.3
74	C28H35N5O2			87.63%	5.8	486.3
75	C28H31N5O2			87.83%	5.0	466.3

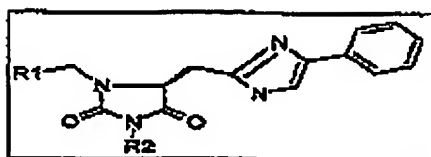


Ex. No.	Formula	R1	R2	Purity	Rt (min)	[M+H] ⁺
76	C27H33N5O2			88.89%	5.4	480.3
77	C28H35N5O2			93.78%	4.9	444.3
78	C28H35N5O2			86%	5.8	474.3
79	C28H31N5O2			87.49%	6.0	446.3
80	C32H35N5O5			87.6%	6.3	570.3

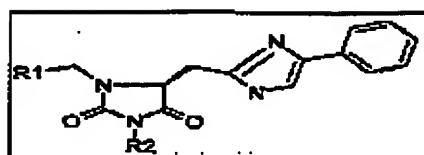
【0076】



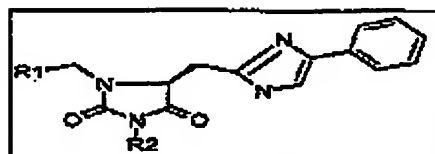
Ex. No.	Formula	R1	R2	Analysis		
				Found	Calcd	Calcd
81	C ₂₈ H ₂₀ N ₂ O ₂			92%	6.2	482.2
82	C ₂₈ H ₂₂ N ₂ O ₂			83%	6.5	478.2
83	C ₂₉ H ₂₂ N ₂ O ₂			94%	6.1	482.2
84	C ₂₈ H ₂₂ N ₂ O ₂			92%	6.9	486.2
85	C ₂₈ H ₂₂ N ₂ O ₂			92%	7.0	486.2
86	C ₃₁ H ₂₂ N ₂ O ₂			92%	7.1	504.2
87	C ₂₈ H ₂₂ N ₂ O ₂			92%	6.3	482.2
88	C ₂₈ H ₂₂ N ₂ O ₂			92%	6.7	498.2
89	C ₂₈ H ₂₂ N ₂ O ₄			92%	6.5	607.2
90	C ₃₄ H ₂₂ N ₂ O ₂			92%	7.3	546.2
91	C ₂₈ H ₂₂ N ₂ O ₂			90%	6.2	486.2
92	C ₃₁ H ₂₂ N ₂ O ₂			92%	6.2	582.2
93	C ₂₉ H ₂₂ N ₂ O ₂			92%	6.7	510.2
94	C ₃₀ H ₂₂ N ₂ O ₂			89%	6.1	504.2
95	C ₂₈ H ₂₂ N ₂ O ₂			92%	6.4	478.2



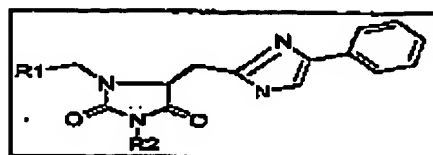
Ex. No.	Formula	R1	R2	Purity	Rt (min)	[Mn+H] ⁺
96	C30H27N5O2			96%	6.6	490.3
97	C25H23N5O2			95%	6.9	428.2
98	C28H27N5O2			95%	6.3	442.3
99	C25H23N5O2			96%	6.8	428.2
100	C27H23N5O2			94%	6.6	458.3
101	C24H22N4O2S			92%	5.9	428.2
102	C25H22N4O2S			91%	6.2	443.2
103	C25H22N4O3S			90%	6.0	468.2
104	C25H22N4O2S2			87%	6.4	478.2
105	C25H19FN4O3S			89%	6.8	619.2
106	C27H23N4O2S			89%	6.9	474.2
107	C24H19BrN4O2S			91%	6.5	508.3
108	C26H19ClN4O2S			90%	6.4	483.3
109	C24H19N5O4S			78%	6.4	474.2
110	C30H27N4O2S			90%	7.1	613.3



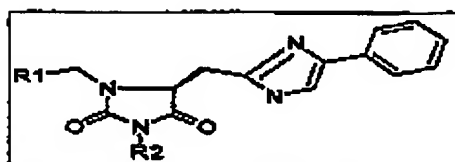
Ex. No.	Formula	R1	R2	Purity	rt (min)	[α] _D (20)
111	C ₂₄ H ₁₈ F ₂ N ₄ O ₂ S			82%	6.0	485.2
112	C ₂₇ H ₂₂ N ₄ O ₂ S			77%	6.1	518.2
113	C ₂₅ H ₁₈ F ₃ N ₄ O ₂ S			88%	6.7	497.2
114	C ₂₆ H ₂₂ N ₄ O ₂ S			86%	6.8	471.2
115	C ₂₆ H ₂₂ N ₄ O ₂ S			86%	6.1	443.2
116	C ₂₅ H ₂₂ N ₄ O ₂ S			82%	6.3	457.2
117	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₂ S			84%	6.8	388.2
118	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₂ S			82%	6.5	409.2
119	C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₂ S			88%	6.4	392.2
120	C ₂₅ H ₂₆ N ₄ O ₂ S			81%	6.3	423.2
121	C ₂₇ H ₂₄ N ₄ O ₂ S			97%	6.0	483.2
122	C ₂₆ H ₂₆ N ₄ O ₂ S			92%	6.3	467.2
123	C ₂₈ H ₂₈ N ₄ O ₂ S			94%	6.0	496.2
124	C ₂₈ H ₂₈ N ₄ O ₂ S			83%	6.4	493.2
125	C ₂₈ H ₂₈ F ₃ N ₄ O ₂ S			91%	6.9	527.2



Ex. No.	Formula	R1	R2	Purity	rt (min)	[α] _D 20
126	C ₃₀ H ₃₀ N ₄ O ₃			90%	5.3	487.2
127	C ₂₇ H ₂₆ N ₄ O ₃			89%	6.6	533.1
128	C ₂₇ H ₂₆ N ₄ O ₃			91%	6.5	487.2
129	C ₂₇ H ₂₆ N ₄ O ₃			76%	6.4	488.2
130	C ₃₂ H ₃₆ N ₄ O ₃			90%	7.2	537.1
131	C ₂₇ H ₂₆ N ₄ O ₃			82%	6.1	488.2
132	C ₃₀ H ₃₀ N ₄ O ₃			79%	5.0	543.2
133	C ₂₈ H ₂₈ F ₃ N ₄ O ₃			80%	8.8	521.2
134	C ₂₈ H ₂₈ N ₄ O ₄			50%	5.8	495.2
135	C ₂₆ H ₂₆ N ₄ O ₃			89%	8.2	457.2
136	C ₂₈ H ₂₈ N ₄ O ₃			89%	6.4	481.2
137	C ₂₄ H ₂₆ N ₄ O ₃			85%	5.7	419.2
138	C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₃			90%	6.1	433.2
139	C ₂₄ H ₂₄ N ₄ O ₃			92%	5.6	417.2
140	C ₂₅ H ₂₆ N ₄ O ₃			87%	5.4	447.2

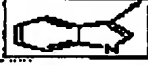








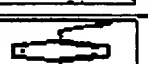





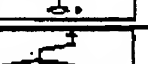





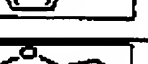
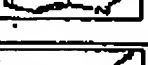

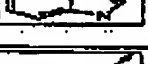

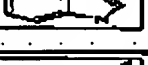





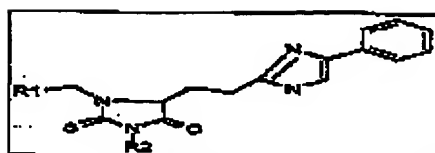
Ex. No.	Formula	R1	R2	Yield	rt (min)	(Mn)g
141	C28H27N5O2			89%	5.1	498.2
142	C28H28N5O2			86%	5.5	499.3
143	C28H28N5O3			86%	5.2	499.3
144	C28H28N5O2S			88%	5.7	512.2
145	C29H28F3N5O3			87%	6.2	550.2
146	C30H33N5O2			87%	6.3	508.3
147	C28H28N5O2			88%	6.6	546.1
148	C28H28ClN5O2			88%	6.7	509.2
149	C28H28N5O4			74.75%	5.8	511.2
150	C36H39N5O2			88%	6.7	660.3
151	C28H28F2N5O2			81%	6.3	502.1
152	C31H29N5O5			77%	6.2	558.3
153	C29H28F3N5O2			88%	6.1	634.2
154	C30H33N5O3			85%	6.1	508.3
155	C28H28N5O2			88%	5.4	499.3



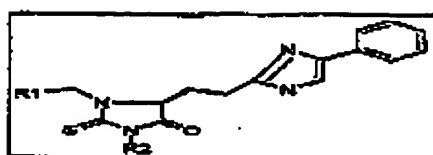
Ex. No.	Formula	R1	R2	Purity	rt (min)	[M+H] ⁺
156	C20H21N5O2			88%	8.8	484.3
157	C25H28N5O2			85%	4.8	432.3
158	C28H31N5O2			84%	5.2	488.3
159	C26H27N5O2			88%	4.7	480.3
160	C27H29N5O2			88%	5.8	480.3

【0082】

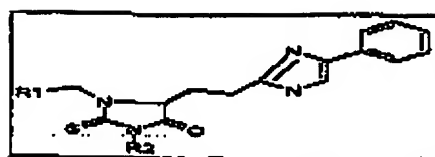
				Analysis		
Ex. No.	Formula	R1	R2	Purity	n _D (20°C)	[M+H] ⁺
161	C30H27N5O5			80%	7.1	508.2
162	C30H25CN4O5			83%	7.3	500.2
163	C30H25C12N4O5			81%	7.2	574.1
164	C31H27N5O3S			81%	7.0	530.2
165	C30H26N5O5			82%	7.1	524.3
166	C31H28N5O3			81%	7.3	528.3
167	C31H26CN5O3			82%	7.5	534.2
168	C33H33N5O3S			80%	7.5	580.3
169	C32H31N5O3			79%	7.4	574.3
170	C28H25N5O2S			85%	6.7	496.3
171	C28H25N5O2S			81%	6.5	500.2
172	C28H25N5O3			71%	7.1	524.3
173	C28H25N5O3			81%	7.3	498.3
174	C33H33N5O3			84%	7.5	572.3
175	C28H25N5O2S			84%	6.9	528.3



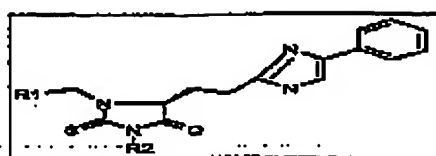
Ex. No.	Formula	R1	R2	Purity	rt (min)	[M+H] ⁺
176	C30H34N4O2S			86%	5.0	643.3
177	C30H36N4O2S			83%	5.2	629.3
178	C28H27N4O2S			82%	6.3	474.3
179	C27H25N4O2S			80%	6.4	466.3
180	C27H29N4O2S			74%	7.0	472.3
181	C26H24N4O2S			77%	6.9	473.3
182	C26H23N4O2S			78%	7.1	467.2
183	C26H22N4O2S			84%	7.8	461.1
184	C27H24N4O2S			80%	6.9	517.2
185	C26H23N4O2S			78%	7.0	481.2
186	C27H25N4O2S			80%	7.1	487.2
187	C27H25N4O2S			85%	7.4	521.2
188	C28H27N4O2S			87%	6.8	547.2
189	C28H27N4O2S			77%	7.8	501.2
190	C26H22N4O2S			86%	6.5	468.2



Ex. No.	Formula	R1	R2	Purity	rt (min)	[α] _D 20
191	C24H28N4O2S2			68.9% +12.5%	6.4	487.2
192	C24H28N4O2S2			75%	6.9	451.2
193	C25H28N4O2S2			77%	7.2	483.2
194	C26H30N4O2S2			75%	7.5	476.3
195	C25H28N4O2S2			51%	4.8	498.2
196	C25H28N4O2S2			62%	4.9	516.3
197	C26H30N4O2S2			71%	8.0	495.3
198	C22H24N4O2S2			51%	6.1	441.2
199	C21H22N4O2S2			75%	5.2	455.2
200	C22H22N4O2S2			75%	6.8	531.2
201	C25H28N4O2S			50%	7.9	497.3
202	C25H27N4O2S			51%	7.2	543.2
203	C25H28N4O2S			55%	7.5	577.2
204	C30H28N4O4S			52%	7.0	653.2
205	C25H27N4O2S			72%	7.1	627.2

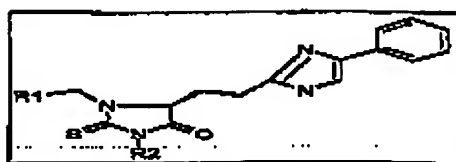


Ex. No.	Formula	R1	R2	Purity	n _D (20°C)	[M] _D (20°C)
205	C30H30N4O2S			88%	7.2	511.3
207	C30H28N4O2S			87%	7.5	557.2
208	C32H34N4O4S			87%	8.9	571.3
209	C31H32N4O2S			81%	7.4	537.3
210	C27H28N4O3S			87%	8.8	559.2
211	C27H30N4O3S			89% +20%	8.5+8.8	491.2
212	C27H30N4O2S			81%	7.0	471.3
213	C28H32N4O2S			82%	7.3	501.2
214	C29H34N4O2S			83%	7.6	515.3
215	C28H35N5O3S			86%	6.0	520.3
216	C29H35N5O3S			88%	6.0	645.2
217	C29H37N5O2S			78%	6.1	632.3
218	C28H28N4O3S			87%	6.2	577.2
219	C28H30N4O3S			85%	6.4	591.3
220	C26H30N4O2S			89%	6.9	575.2



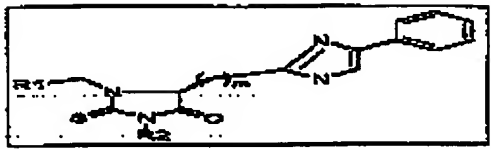
Ex. No.	Formula	R1	R2	Purity	rt (min)	HM-NMR
221	C30H31N5O5			77%	8.5	610.3
222	C30H30N5O5			85%	4.5	544.3
223	C30H29N5O5			63%	7.3	630.2
224	C31H31N5O5			78%	8.4	658.3
225	C31H30N5O5			82%	8.8	523.5
226	C31H29N5O5			82%	8.7	633.3
227	C31H28N5O5			88%	7.1	670.5
228	C33H37N5O5			82%	8.4	694.3
229	C32H35N5O5			68%	7.0	650.3
230	C28H29N5O2			77%	8.1	612.2
231	C28H33N5O2			26%+42	8.5+5.9	618.3
232	C28H33N5O5			78%	8.4	600.3
233	C28H35N5O5			78%	8.7	614.3
234	C32H37N5O5			77%	4.8	645.3
235	C32H36N5O5			85%	4.8	652.4

【0087】



Ex. No.	Formula	R1	R2	Purity	rt (min)	[M+H] ⁺
226	C ₂₈ H ₃₂ N ₂ O ₂ S			64%	4.6	522.3
237	C ₃₀ H ₃₄ N ₂ O ₂ S			38%	5.5	540.3
238	C ₂₈ H ₃₁ N ₂ O ₂ S			76%	6.7	482.3
239	C ₂₇ H ₃₂ N ₂ O ₂ S			69%	6.3	500.3
240	C ₂₇ H ₃₃ N ₂ O ₂ S			78%	6.1	478.3

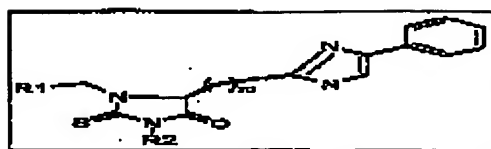
【0088】

					Analysis		
							
Ex. No.	Formula	n	R1	R2	Purity	rt [min]	[M+H] ⁺
241	C ₂₀ H ₁₅ N ₃ O ₃	2			93%	6.7	482.2
242	C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₃	2			87%	6.8	504.2
243	C ₂₃ H ₁₉ N ₃ O ₃	2			96%	7.3	526.2
244	C ₂₃ H ₁₉ N ₃ O ₃	2			98%	7.5	524.2
245	C ₂₈ H ₂₅ F ₂ N ₃ O ₃	2			87%	5.9	628.2
246	C ₂₆ H ₂₁ F ₂ N ₃ O ₃	2			92%	6.8	570.2
247	C ₂₈ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O ₃	2			82%	7.9	594.1
248	C ₂₉ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ O ₃	2			88%	7.5	606.1
249	C ₂₈ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O ₃	2			76%	7.8	728.3
250	C ₃₁ H ₂₉ N ₃ O ₃	2			47%	7.1	526.2
251	C ₃₁ H ₂₉ F ₂ N ₃ O ₃	2			88%	7.5	628.2
252	C ₂₇ H ₂₁ F ₂ N ₃ O ₃	2			97%	7.2	606.2
253	C ₃₁ H ₂₉ N ₃ O ₃	2			84%	6.8	526.2
254	C ₃₀ H ₂₇ N ₃ O ₃	2			93%	6.8	622.2
255	C ₃₀ H ₂₇ N ₃ O ₃	2			88%	7.1	522.2

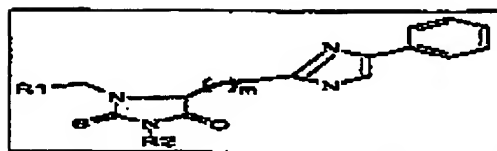


Ex. No.	Formula	n	R1	R2	Purity	rt (min)	DE-HPLC
256	C25H26N4O3S	2			82%	6.9	537.2
257	C25H26N4O3S	2			92%	7.1	533.2
258	C31H32N6O5S	2			87%	6.7	285.2
259	C30H28N6O5S	2			82%	6.7	517.2
260	C36H34N6O5S	2			88%	7.0	486.1
261	C29H28N6O3S	2			78%	6.1	249.7
262	C31H31N6O3S	2			65%	6.0	258.7
263	C29H28N6O3S	2			83%	7.5	290.8
264	C32H33N6O3S	2			82%	7.0	268.1
265	C29H27F2N6O3S	2			79%	8.4	265.7
266	C29H28F7N6O3S	2			73%	8.2	257.7
267	C28H28Cl3N6O3S	2			97%	7.2	289.5
268	C28H27Cl2N6O3S	2			70%	7.1	282.5
269	C28H28Br3N6O3S	2			78%	7.3	355.5
270	C31H33N6O3S	2			9%	8.8	262.7

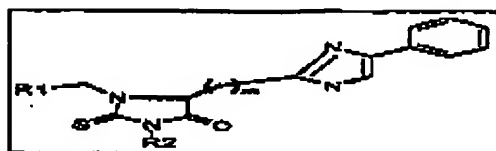
[0090]



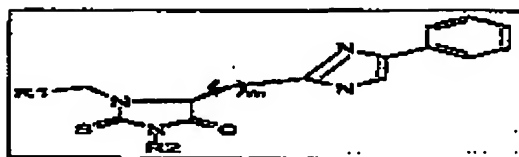
Ex. No.	Formula	n	R1	R2	Purity	rt (min)	[M+H] ⁺
271	C30H27F3SO3	2			33%	7.5	316.8
272	C30H25F3SO3	2			54%	8.9	282.7
273	C31H29N3O3S	2			78%	6.3	270.7
274	C30H21N3O2S	2			42%	9.2	263.7
275	C30H21N3O5S	2			38%	8.5	271.7
276	C29H25N3O3S	2			57%	9.4	271.2
277	C29H25N3O3	2			52%	9.5	259.2
278	C31H25N3O3	2			37%	9.1	270.2
279	C30H25N3O3S	2			69%	6.1	281.3
280	C30H25N3O2S	2			73%	7.2	301.3
281	C34H25N4O3S	1			83%	6.8	445.1
282	C28H22N4O2S	1			55%	6.6	457.2
283	C30H22N4O3S	1			59%	7.8	329.2
284	C27H25N4O3S	1			35%	7.5	457.3
285	C28H25N4O3S	1			33%	6.7	441.1



Ex. No.	Formula	n	R1	R2	Purity	n (nm)	[α] _D (°)
288	C ₂₄ H ₁₈ N ₂ O ₃ S ₂	1			90%	6.8	462.1
287	C ₂₄ H ₁₇ O ₃ N ₂ S ₂	1			87%	7.5	547.5
288	C ₂₄ H ₁₈ O ₃ N ₂ S ₂	1			90%	7.8	513.1
289	C ₂₄ H ₁₇ O ₃ N ₂ S ₂	1			92%	7.7	678.9
290	C ₂₅ H ₂₄ N ₂ O ₃ S ₂	1			87%	7.0	473.2
291	C ₂₅ H ₂₂ F ₃ N ₂ O ₃ S ₂	1			91%	8.2	581.1
292	C ₂₅ H ₁₉ F ₃ N ₂ O ₃ S ₂	1			87%	7.5	513.1
293	C ₂₆ H ₂₄ N ₂ O ₃ S ₂	1			88%	8.3	585.2
294	C ₂₅ H ₂₂ N ₂ O ₃ S ₂	1			92%	6.7	478.1
295	C ₂₅ H ₂₂ N ₂ O ₃ S ₂	1			89%	7.1	481.1
296	C ₂₆ H ₁₉ N ₂ O ₃ S ₂	1			88%	7.0	490.1
297	C ₂₆ H ₁₉ N ₂ O ₃ S ₂	1			90%	7.1	488.2
298	C ₂₆ H ₂₅ N ₂ O ₃ S ₂	1			89%	6.5	244.7
299	C ₂₅ H ₁₉ N ₂ O ₃ S ₂	1			89%	6.5	478.1
300	C ₃₁ H ₂₆ N ₂ O ₃ S ₂	1			88%	7.7	551.2

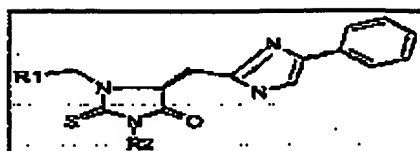


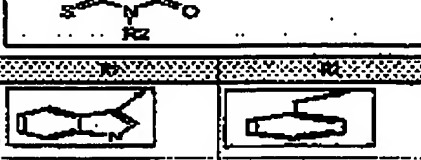
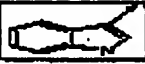
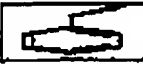
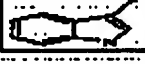
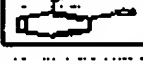


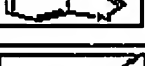
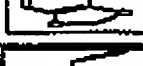

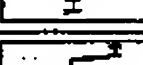

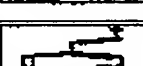

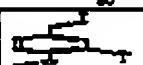
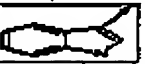

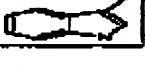

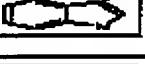


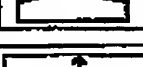

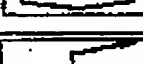
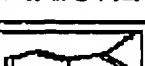
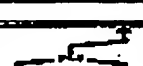

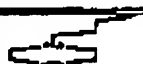




Ex. No.	Formula	n	R1	R2	Purity	α (min)	[α] _D 20
301	C27H28N4O23	1			82%	6.7	468.2
302	C29H28N4O23	1			81%	6.7	511.2
303	C30H28N4O23	1			82%	6.8	553.3
304	C30H28N4O23	1			85%	7.8	511.2
305	C27H22F2N4O23	1			95%	6.8	505.2
306	C27H23FN4O25	1			89%	6.9	487.2
307	C27H24Cl2N4O23	1			93%	7.8	571.1
308	C27H22Cl2N4O23	1			85%	7.8	537.1
309	C27H21Br2N4O23	1			89%	7.3	702.8
310	C29H28N4O23	1			89%	7.1	437.2
311	C29H22F2N4O23	1			93%	6.3	363.2
312	C26H23F2N4O23	1			93%	7.5	537.1
313	C28H28N4O45	1			98%	6.8	529.2
314	C28H28N4O37	1			97%	6.8	439.2
315	C29H28N4O23	1			84%	7.2	515.2

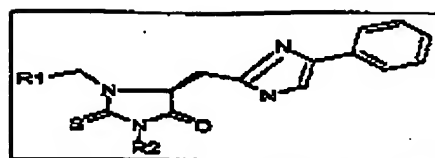


Ex. No.	Formula	n	R1	R2	Purity	rt (min)	[M+H] ⁺
316	C27H23N5O4S	1			88%	7.1	516.2
317	C27H23N5O2S	1			84%	7.2	610.2
318	C28H23N5O2S	1			83%	6.7	266.7
319	C28H23N5O2S	1			90%	6.8	494.2
320	C34H30N4O3S	1			82%	7.7	676.2

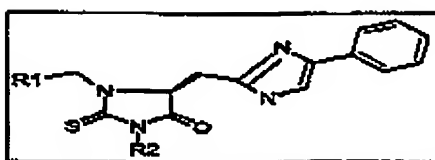
【0094】



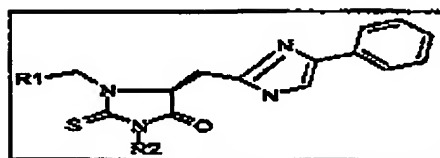
				Analysis		
						
Ref. No.	Formula	R1	R2	Yield	Found	Calcd
321	C25H25N5O3			91	7.2	482.2
322	C29H24C2N5O3			91	7.3	526.3
323	C25H25C22N5O3			91	7.9	600.1
324	C30H25C4N5O3			92	7.0	538.2
325	C28H24FN5O3			93	7.2	510.2
326	C30H27N5O3			92	7.4	506.2
327	C30H26C2N5O3			91	7.8	645.3
328	C32H31N5O3			90	7.1	586.3
329	C31H28N5O3			91	7.5	520.2
330	C27H22N5O2			92	6.8	482.2
331	C27H27N5O2			35+91	8.94+6.78	488.2
332	C27H27N5O3			90	7.2	470.2
333	C28H28N5O3			92	7.4	484.3
334	C29H31N5O3			90	7.7	496.3
335	C28H30N5O2			94	5.2	256.3
336	C28H32N5O2			93	5.1	256.3



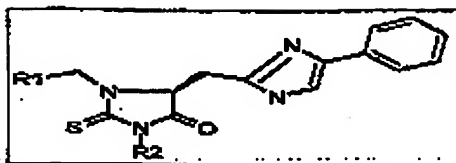
Ex. No.	Formula	R1	R2	Yield (%)	mp (°C)	MS (m/z)
337	C29H34N2O2S			85	53	259.2
338	C29H32N2O2S			82	64	480.2
339	C29H32N2O2S			82	65	478.2
340	C29H32N2O2S			91	7.1	455.2
341	C29H32N2O2S			89	7.0	459.2
342	C29H32N2O2S			89	7.4	453.1
343	C29H32N2O2S			92	7.7	627.1
344	C29H32N2O2S			89	8.8	503.2
345	C29H32N2O2S			91	7.1	477.2
346	C29H32N2O2S			85	7.3	473.2
347	C29H32N2O2S			91	7.7	507.1
348	C29H32N2O2S			88	6.8	533.2
349	C27H28N2O2S			88	7.5	437.2
350	C29H32N2O2S			83	9.8	449.1
351	C29H32N2O2S			90+80	6.34+6.42	453.2
352	C29H32N2O2S			87	7.0	457.2



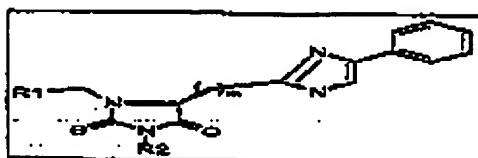
Ex No.	Formula	ST	ST	Yield	rt (min)	MS (m/z)
353	C24H25N4O2S2			86	7.5	451.2
354	C25H25N4O2S2			88	7.5	465.2
355	C24H27N4O2S2			91	5.0	241.7
356	C25H27N4O2S2			85	5.0	243.5
357	C25H27N4O2S2			91	5.1	241.5
358	C24H25N4O2S2			89	5.1	427.1
359	C22H24N4O2S2			97	5.3	441.1
360	C22H24N4O2S2			84	5.5	438.2
361	C25H25N4O2S2			89	7.1	465.2
362	C24H25N4O2S2			89	7.5	517.2
363	C25H24C2N4O2S2			91	7.5	559.1
364	C25H25N4O4S			88	7.9	527.2
365	C25H25N4O2S2			85	7.2	501.2
366	C25H25N4O2S2			90	7.3	497.2
367	C25H27C2N4O2S2			88	7.7	531.2
368	C31H32N4O4S			90	7.8	557.2



Ex. No.	Formula	R1	R2	Yield (%)	mp (°C)	1H NMR (ppm)
369	C30H30N4O2S			91	7.5	811.2
370	C28H24N4O3S			92	6.7	478.2
371	C28H28N4O3S			28+42	6.44+6.58	477.2
372	C26H28N4O2S			89	7.1	481.2
373	C27H30N4O2S			88	7.8	475.2
374	C28H28N4O2S			90	7.9	488.3
375	C27H31N5O3S			83	5.1	253.7
376	C28H33N4O3S			86	6.1	290.8
377	C28H28N4O2S			78	5.5	253.8
378	C24H28N4O3S			91	6.2	451.2
379	C25H28N4O3S			91	6.4	485.2
380	C26H28N4O2S			80	7.0	449.2
381	C25H28N5O3			86	6.4	246.7
382	C28H28N4O3S			85	6.8	286.7
383	C32H27C2N5O6			84	7.3	282.6
384	C30H23N5O3S			86	6.3	270.7



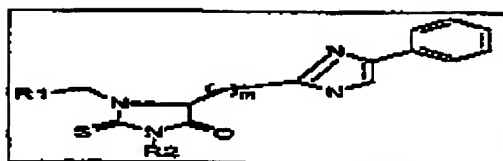
Ex. No.	Formula	R1	R2	Yield (%)	mp (°C)	bp (°C)
385	C29H23N5O3S			88	6.5	257.7
386	C30H31N5O3S			84	6.7	255.6
387	C30H33O3N5S			87	7.2	272.7
388	C32H35N5O3S			82	6.4	265.8
389	C31H33N5O3S			81	6.9	262.7
390	C27H27N5O2S			89	5.9	243.7
391	C27H31N5O2S			43+43	5.58+5.68	245.7
392	C27H31N5O3			89	6.4	237.7
393	C28H33N5O3			83	8.7	244.7
394	C28H35N5O3			86	7.0	251.7
395	C28H35O3N5S			87	4.8	259.8
396	C28H35N5O2S			84	4.8	267.2
397	C29H35N5O2S			74	6.4	232.7
398	C28H31N5O2S			83	6.6	239.7
399	C26H31N5O3S			87	8.5	231.8



Analysis

Ex. No.	Formula	n	R1	R2	Purity	t _R (min)	[α] _D (°)
400	C30H34N2O3	2			83%	7.8	658.2
401	C31H36N2O3	2			82%	7.9	673.2
402	C32H38N2O3	2			82%	8.6	687.3
403	C33H40N2O3	2			81%	8.8	691.3
404	C34H42N2O3	2			80%	8.5	615.2
405	C26H31N2O3	2			81%	7.8	628.2
406	C27H33N2O3	2			83%	7.8	643.2
407	C28H35N2O3	2			88%	7.8	644.2
408	C29H37N2O3	2			88%	8.2	668.2
409	C30H39N2O3	2			86%	8.4	682.3
410	C29H35O4	2			87%	7.7	560.3
411	C30H37O4	2			87%	7.9	684.3
412	C31H39O4	2			82%	8.0	578.3
413	C32H41O4	2			89%	8.2	692.3
414	C33H43O4	2			85%	8.5	668.3

[0100]

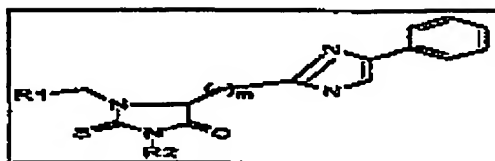


Ex. No.	Formula	n	R1	R2	Yield	α (min)	[M+H] ⁺
415	C30H38N6O3S	2			85%	7.0	683.3
416	C31H40N6O3S	2			88%	7.3	677.3
417	C32H42N6O3S	2			88%	7.4	691.9
418	C33H44N6O3S	2			88%	7.7	703.3
419	C34H46N6O3S	2			88%	7.9	710.4
420	C29H32N6O3S	2			78%	7.9	643.2
421	C30H34N6O3S	2			81%	8.0	658.2
422	C31H36N6O3S	2			84%	8.1	673.3
423	C32H38N6O3S	2			82%	8.3	687.3
424	C33H40N6O3S	2			88%	8.5	691.9
425	C25H28N6O3S2	2			80%	7.7	572.2
426	C26H30N6O3S2	2			82%	7.8	588.2
427	C27H32N6O3S2	2			87%	7.9	603.2
428	C28H34N6O3S2	2			86%	8.2	614.2
429	C29H36N6O3S2	2			84%	8.4	628.2

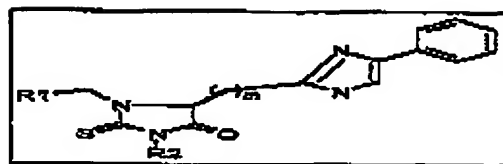
[0101]



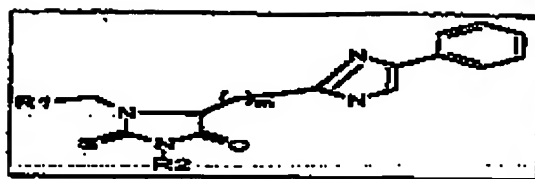
Ex. No.	Formula	m	R1	R2	Yield	rt (min)	[α] _D ²⁵
430	C ₂₈ H ₃₉ N ₅ O ₄ S	2			85%	7.8	538.3
431	C ₂₈ H ₃₉ N ₅ O ₄ S	2			85%	7.9	550.3
432	C ₃₀ H ₃₇ N ₅ O ₄ S	2			82%	8.0	584.3
433	C ₃₁ H ₃₉ N ₅ O ₄ S	2			90%	8.2	578.3
434	C ₃₂ H ₄₁ N ₅ O ₄ S	2			90%	8.5	592.3
435	C ₂₈ H ₃₉ N ₅ O ₃ S	2			80%	6.9	648.3
436	C ₃₀ H ₃₇ N ₅ O ₃ S	2			78%	7.1	653.3
437	C ₃₁ H ₄₃ N ₅ O ₃ S	2			84%	7.3	577.3
438	C ₃₂ H ₄₂ N ₅ O ₃ S	2			83%	7.5	596.3
439	C ₃₃ H ₄₄ N ₅ O ₃ S	2			85%	7.8	593.3
440	C ₂₇ H ₂₅ N ₅ O ₃ S	1			76%	6.6	458.2
441	C ₂₈ H ₂₈ N ₅ O ₃ S	1			81%	6.6	473.3
442	C ₂₇ H ₃₀ N ₅ O ₃ S	1			75%	5.8	344.2
443	C ₂₈ H ₃₂ N ₅ O ₃ S	1			32%	5.7	251.1
444	C ₂₈ H ₃₄ N ₅ O ₃ S	1			53%	5.9	258.3



Ex. No.	Formula	n	R1	R2	Purity	η (mL/g)	[M+H] ⁺
446	C21H23N5O2	1			78%	6.1	426.2
448	C22H25N5O2	1			79%	6.3	440.3
447	C23H27N5O2	1			84%	6.4	457.5
449	C24H29N5O2	1			84%	6.5	474.7
449	C25H31N5O2	1			83%	6.7	491.7
450	C24H27N5O2	1			85%	6.9	460.2
451	C25H29N5O2	1			88%	6.4	464.2
452	C25H31N5O2	1			90%	6.6	479.7
453	C27H33N5O2	1			90%	6.7	495.7
454	C28H35N5O2	1			91%	6.9	513.7
455	C28H30N6O3	1			86%	4.8	422.2
456	C29H32N6O3	1			89%	4.9	438.2
457	C27H34N6O3	1			86%	6.0	445.1
458	C28H36N6O3	1			83%	6.2	462.9
459	C29H38N6O3	1			83%	6.4	480.1

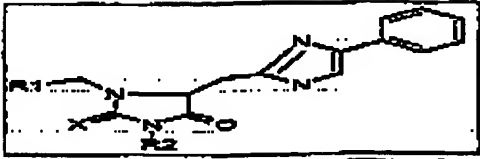
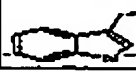

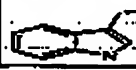

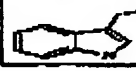
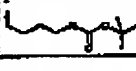
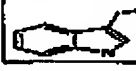
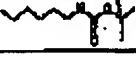
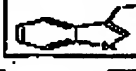
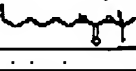
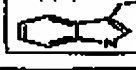

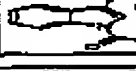
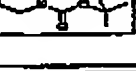
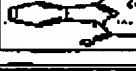
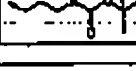

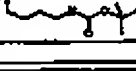
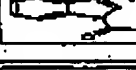
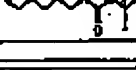

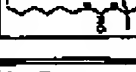
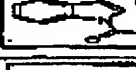

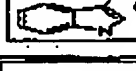
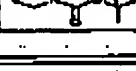
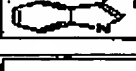

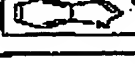



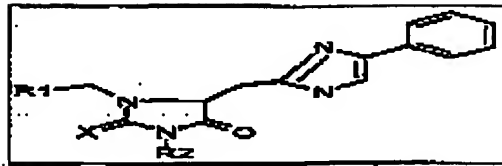
Ex. No.	Formula	n	R1	R2	Purity	rt (min)	[M+H] ⁺
460	C24H24N5O3	1			88%	5.8	445.2
461	C25H25N5O3	1			89%	5.5	459.3
462	C26H26N5O3	1			88%	5.8	473.3
463	C27H28N5O3	1			48%	5.7	487.3
464	C28H32N5O3	1			44%	5.9	501.3
465	C20H21N5O3	1			84%	5.3	412.1
466	C21H22N5O3	1			86%	5.2	426.2
467	C22H23N5O3	1			86%	5.3	440.2
468	C23H27N5O3	1			79%	5.5	227.7
469	C24H29N5O3	1			81%	5.7	234.8
470	C25H25N5O3	1			82%	5.5	436.2
471	C26H27N5O3	1			85%	5.4	450.2
472	C28H29N5O3	1			81%	5.5	464.3
473	C28H31N5O3	1			82%	5.6	478.3
474	C27H33N5O3	1			85%	5.9	549.7



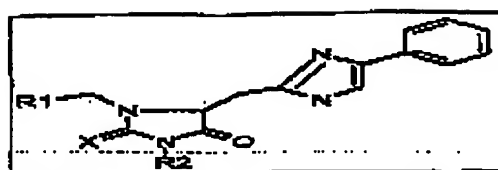
Ex. No.	Formula	n	R1	R2	Yield	n (obs)	[M+H] ⁺
475	C25H29N3O3	1			87%	4.3	234.7
476	C25H29N3O3	1			80%	4.5	237.9
477	C25H29N3O3	1			84%	4.8	238.9
478	C27H31N3O3	1			98%	5.0	245.7
479	C29H33N3O3	1			91%	5.2	258.3

[0105]

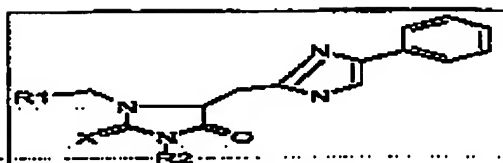
						Analysis	
							
Ex. No.	Formula	X	R1	R2	Purity	rt (min)	[α] _D 20
480	C30H34N6O3	S			88%	5.4	558.2
481	C31H36N6O3	S			84%	5.5	573.2
482	C37H42N6O3	S			88%	5.6	587.3
483	C33H40N6O3	S			89%	5.7	601.3
484	C34H42N6O3	S			91%	5.8	615.3
486	C35H42N6O3	S			91%	5.9	621.3
488	C31H34N6O4	S			88%	5.6	607.2
487	C32H36N6O4	S			79%	6.6	601.2
488	C33H38N6O4	S			79%	6.7	615.3
489	C34H40N6O4	S			71%	5.8	628.3
490	C35H42N6O4	S			81%	6.0	643.3
491	C36H44N6O4	S			80%	6.8	649.3
492	C30H34N6O3	S			82%	5.4	559.2
493	C31H36N6O3	S			87%	5.5	573.2
494	C32H38N6O3	S			87%	5.5	587.3



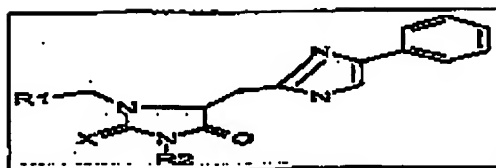
Ex. No.	Formula	X	R1	R2	Purity	α (°D)	[α] _D ²⁰
495	C35H40N6O3S	S			87%	5.7	601.3
496	C34H42N6O3S	S			89%	5.6	615.3
497	C35H38N6O3S	S			88%	5.8	621.3
498	C31H34N6O4S	S			77%	5.8	587.2
499	C32H36N6O4S	S			45%	5.9	601.2
500	C32H38N6O4S	S			78%	5.7	615.3
501	C34H40N6O4S	S			68%	5.8	629.3
502	C35H42N6O4S	S			78%	6.0	643.3
503	C35H38N6O4S	S			84%	5.8	648.3
504	C30H34N6O4	O			88%	4.9	543.3
505	C31H36N6O4	O			89%	5.0	557.3
506	C32H38N6O4	O			85%	5.0	571.3
507	C33H40N6O4	O			90%	5.2	585.3
508	C31H36N6O5	O			79%	4.9	571.2
509	C32H38N6O5	O			88%	5.0	585.3



Ex. No.	Formula	X	R1	R2	Purity	rt (min)	[M+H] ⁺
510	C33H38N6O5	O			77%	5.1	596.3
511	C34H40N6O5	O			74%	5.2	613.3
512	C30H34N6O4	O			80%	4.9	543.3
513	C31H36N6O4	O			80%	5.0	557.3
514	C32H38N6O4	O			88%	5.0	571.3
515	C32H40N6O4	O			81%	5.2	585.3
516	C31H38N6O5	O			79%	4.9	571.2
517	C32H38N6O5	O			81%	5.0	585.3
518	C33H42N6O6	O			74%	6.1	599.3
519	C34H44N6O6	O			78%	5.2	613.3
520	C25H28N6O3	S			93%	6.0	459.2
521	C26H30N6O3	S			93%	6.5	473.2
522	C27H32N6O3	S			90%	6.7	487.2
523	C28H34N6O3	S			92%	6.8	501.2
524	C29H36N6O3	S			92%	6.9	515.2

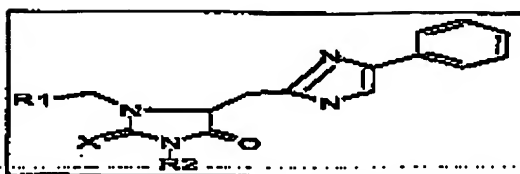


Ex. No.	Formula	X	R1	R2	Purity	n (20°C)	[α] _D ²⁰
525	C30H28N6O3	S			88%	6.8	521.2
526	C28H26N6O2	S			89%	7.1	487.2
527	C27H26N6O2	S			87%	6.8	501.2
528	C28H30N6O2	S			88%	6.9	515.2
529	C28H32N6O2	S			79%	7.0	520.2
530	C30H34N6O2	S			91%	7.2	543.2
531	C31H28N6O2	S			88%	7.1	543.2
532	C28H26N6O2	S			91%	6.8	459.2
533	C28H28N6O2	S			89%	6.5	473.2
534	C27H30N6O2	S			83%	6.7	487.2
535	C28H32N6O2	S			91%	6.8	501.2
536	C28H34N6O2	S			94%	6.9	515.2
537	C30H28N6O2	S			87%	6.8	521.2
538	C28H26N6O2	S			90%	7.0	487.2
539	C27H26N6O2	S			61%	6.8	501.2



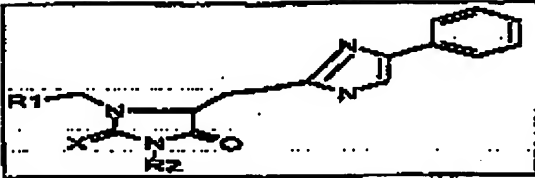

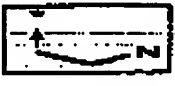





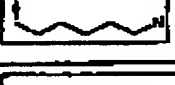

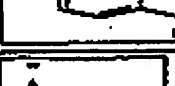












Ex. No.	Formula	X	R1	R2	Purity	rt (min)	[M+H] ⁺
540	C28H30N6O2S	S			87%	6.8	515.2
541	C28H32N6O2S	S			83%	7.0	528.2
542	C30H34N6O2S	S			98%	7.2	543.2
543	C31H28N6O2S	S			79%	7.1	548.2
544	C25H28N6O2	O			91%	6.1	463.2
545	C26H28N6O2	O			80%	6.1	457.2
546	C27H30N6O2	O			87%	6.1	471.2
547	C28H32N6O2	O			89%	6.2	485.2
548	C26H26N6O3	O			93%	6.2	471.2
549	C27H28N6O3	O			91%	6.1	485.2
550	C28H30N6O3	O			81%	6.2	489.2
551	C29H32N6O3	O			82%	6.3	513.2
552	C26H28N6O2	O			91%	6.1	463.2
553	C26H28N6O2	O			91%	6.1	457.2
554	C27H30N6O2	O			89%	6.1	471.2

[0110]

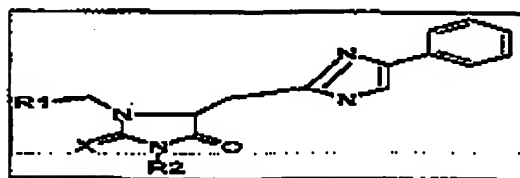



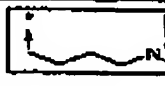

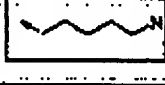
Ex. No.	Formula	X	R1	R2	Purity	rt (min)	[α] _D ²⁰
555	C ₂₅ H ₃₂ N ₆ O ₂	O			91%	8.1	485.2
556	C ₂₅ H ₃₂ N ₆ O ₃	O			93%	8.2	471.2
557	C ₂₇ H ₃₂ N ₆ O ₃	O			95%	8.3	485.2
558	C ₂₉ H ₃₀ N ₆ O ₃	O			86%	8.2	488.2
559	C ₂₉ H ₃₂ N ₆ O ₃	O			85%	8.3	513.2

[0111]

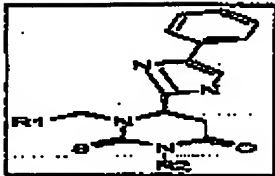
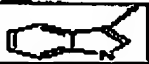

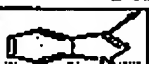
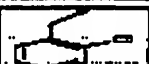
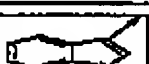
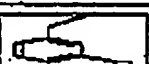
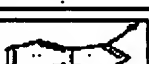
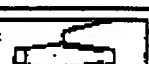
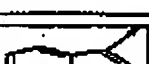
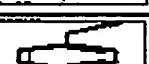




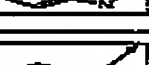

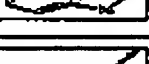
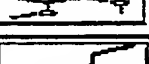
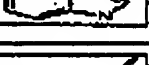

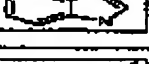

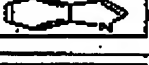

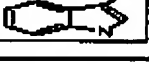

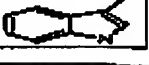
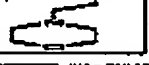
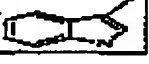

					Analysis		
							
Ex. No.	Formula	X	R1	R2	Purity	n _D (20°C)	[α] _D (20°C)
560	C24H24N2O2	S			64%	1.6	445.2
561	C25H24N2O2	S			82%	1.6	473.3
562	C27H28N2O2	S			53%	1.5	437.3
563	C29H32N2O2	S			87%	1.7	501.3
564	C29H28N2O2	S			89%	1.7	507.2
565	C24H24N2O2	O			87%	1.2	429.2
566	C26H28N2O2	O			82%	1.1	443.3
567	C28H32N2O2	O			97%	1.1	457.3
568	C27H32N2O2	O			80%	1.1	471.3
569	C26H28N2O2	O			91%	1.1	429.2
570	C28H32N2O2	O			97%	1.1	443.3

[0112]



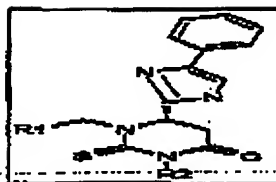
Ex. No.	Formula	X	R1	R2	Purity	rt (min)	[α] _D ²⁰
571	C ₂₈ H ₂₅ N ₅ O ₂	O	 (B)		95%	3.1	457.5
572	C ₂₇ H ₂₅ N ₅ O ₂	O	 (B)		95%	3.2	471.5

【0113】

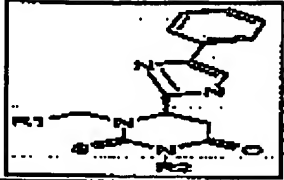



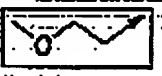
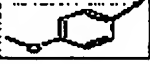
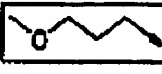

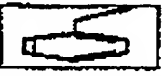



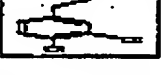

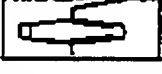

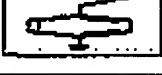



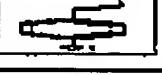

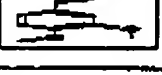
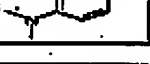
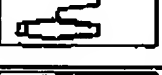

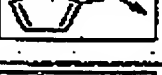
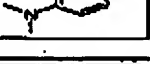

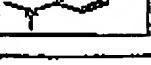
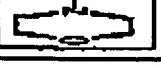
				Analysis		
						
Ex. No.	Formula	R1	R2	Purity	rt (min)	mp (°C)
573	C28H29N3OS			93%	6.7	482.2
574	C28H24ClN3OS			88%	7.3	526.2
575	C28H25ClN3OS			83%	7.6	580.3
576	C30H27N3OS			94%	7.0	506.2
577	C28H24F3N3OS			92%	6.8	610.3
578	C30H27N3OS			90%	6.9	506.3
579	C36H28ClN3OS			92%	7.4	540.2
580	C32H31N3OS			88%	6.4	588.3
581	C31H29N3OS			87%	7.5	620.2
582	C27H28N3O2S			93%	6.2	482.2
583	C27H27N3O2S			33+45%	6.3+6.71	488.3
584	C28H30N3O2S			87%	4.6	515.3
585	C28H32N3O2S			84%	4.6	525.3
586	C28H34N3O2S			89%	4.7	515.3
587	C28H29N3O2S			90%	6.18m	480.3

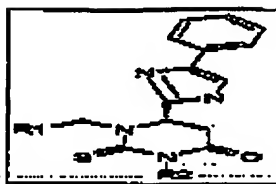


Ex. No.	Formula	R1	R2	Yield	rt (min)	[α] _D ²⁰ (c=1)
585	C25H27N5O2S			87%	6.8	474.3
586	C25H22N4O3S2			83%	6.7	469.2
589	C25H21CN4O3S2			87%	7.2	463.2
591	C25H20CN4O3S2			90%	7.6	537.1
592	C25H24N4O3S2			83%	7.0	478.2
593	C25H21FN4O3S2			88%	6.9	477.2
594	C25H22N4O3S2			80%	7.9	473.2
595	C25H23CN4O3S2			79%	7.4	507.2
596	C25H25N4O3S2			82%	8.4	533.2
597	C27H28N4O3S2			79%	7.2	487.2
598	C23H20N4O2S2			80%	6.2	469.2
599	C23H24N4O2S2			75+82%	8.7+5.68	465.2
600	C24H27N5O2S2			80%	4.3	241.7
601	C25H28N5O2S2			81%	4.3	248.5
602	C25H31N5O2S2			81%	4.5	482.3



Ex. No.	Formula	R1	R2	Purity	rt (min)	[α] _D ²⁰
603	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₂ S ₂			79%	5.5	427.5
604	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₂ S ₂			78%	6.3	461.2
605	C ₂₈ H ₂₈ N ₄ O ₂ S			89%	6.5	453.2
606	C ₂₈ H ₂₅ ClN ₄ O ₂ S			90%	7.2	517.2
607	C ₂₈ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O ₂ S			91%	7.7	551.1
608	C ₂₈ H ₂₈ N ₄ O ₂ S			85%	7.8	497.3
609	C ₂₈ H ₂₅ FN ₄ O ₂ S			89%	6.9	581.2
610	C ₂₈ H ₂₈ N ₄ O ₂ S			87%	7.8	487.3
611	C ₂₉ H ₂₇ ClN ₄ O ₂ S			90%	7.5	521.2
612	C ₃₁ H ₃₂ N ₄ O ₄ S			91%	8.5	557.2
613	C ₃₀ H ₃₀ N ₄ O ₂ S			87%	7.2	511.3
614	C ₂₈ H ₂₆ N ₄ O ₃ S			89%	6.3	471.2
615	C ₂₈ H ₂₈ N ₄ O ₃ S			39+43%	5.7+5.85	477.2
616	C ₂₇ H ₃₁ N ₅ O ₃ S			34%	4.5	408.3
617	C ₂₈ H ₃₃ N ₅ O ₃ S			79%	4.4	620.3

						
Ex. No.	Formula	R1	R2	Purity	n (mλ)	[α] _D ²⁰ (c)
618	C ₂₄ H ₂₅ N ₃ O ₂ S			78%	1.5	232.3
619	C ₂₄ H ₂₅ N ₃ O ₂ S			88%	1.7	451.2
620	C ₂₅ H ₂₆ N ₃ O ₂ S			84%	1.5	453.2
621	C ₂₅ H ₂₆ N ₃ O ₂ S			83%	1.9	246.5
622	C ₂₆ H ₂₈ N ₃ O ₂ S			83%	1.4	265.7
623	C ₂₆ H ₂₇ N ₃ O ₂ S			93%	1.9	282.7
624	C ₃₀ H ₃₁ N ₃ O ₂ S			90%	1.2	258.3
625	C ₂₈ H ₂₈ N ₃ O ₂ S			92%	1.1	287.3
626	C ₃₃ H ₃₁ N ₃ O ₂ S			87%	1.2	255.5
627	C ₃₂ H ₃₀ N ₃ O ₂ S			90%	1.3	272.7
628	C ₃₂ H ₃₀ N ₃ O ₂ S			87%	1.8	285.5
629	C ₃₁ H ₃₀ N ₃ O ₂ S			86%	1.4	282.5
630	C ₂₇ H ₂₇ N ₃ O ₂ S			88%	1.4	243.7
631	C ₂₇ H ₃₁ N ₃ O ₂ S			31+37%	5.25+5.15	245.8
632	C ₂₈ H ₃₀ N ₃ O ₂ S			79%	1.7	290.3


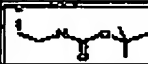






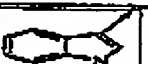

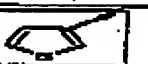










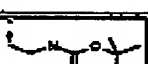

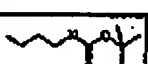



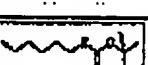




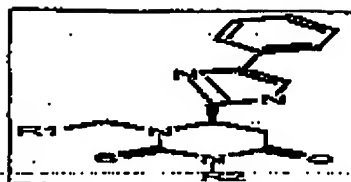
Ex. No.	Formula	R1	R2	Purity	n_D^{20}	$[M+H]^+$
633	C ₂₈ H ₂₈ N ₆ O ₂ S			77%	3.7	287.3
634	C ₂₈ H ₂₈ N ₆ O ₂ S			78%	3.8	285.2
635	C ₂₈ H ₂₈ N ₆ O ₂ S			80%	4.5	232.7
636	C ₂₈ H ₂₈ N ₆ O ₂ S			73%	6.0	229.7
637	C ₂₈ H ₂₂ F ₃ N ₄ O ₂ S			88%	7.4	337.2
638	C ₂₈ H ₂₂ F ₃ N ₄ O ₂ S			90%	7.5	371.1
639	C ₂₈ H ₂₁ ClF ₃ N ₄ O ₂ S			92%	8.3	363.1
640	C ₂₈ H ₂₃ F ₃ N ₄ O ₂ S			89%	7.5	381.2
641	C ₂₈ H ₂₂ F ₃ N ₄ O ₂ S			83%	7.5	368.2
642	C ₂₈ H ₂₅ F ₃ N ₄ O ₂ S			88%	7.7	351.2
643	C ₂₈ H ₂₄ ClF ₃ N ₄ O ₂ S			80%	8.1	385.1
644	C ₃₁ H ₂₈ F ₃ N ₄ O ₄ S			82%	7.2	311.2
645	C ₃₀ H ₂₇ F ₃ N ₄ O ₂ S			96%	7.5	368.2
646	C ₂₈ H ₂₁ F ₃ N ₄ O ₂ S			88%	7.0	327.2
647	C ₂₈ H ₂₅ F ₃ N ₄ O ₂ S			44+27%	6.50+0.7	331.2



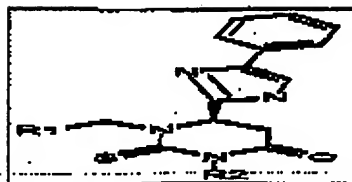
Ex. No.	Formula	R1	R2	Purity	t _R (min)	[M+H] ⁺
648	C ₂₇ H ₂₆ F ₃ N ₅ O ₃ S			91%	5.0	289.8
649	C ₂₈ H ₂₃ F ₃ N ₅ O ₃ S			92%	5.0	297.8
650	C ₂₈ H ₂₅ F ₃ N ₅ O ₃ S			99%	5.2	290.8
651	C ₂₄ H ₂₂ F ₃ N ₄ O ₃ S			90%	4.8	605.2
652	C ₂₅ H ₂₃ F ₃ N ₄ O ₃ S			98%	4.9	619.2

【0119】

				Analysis		
Ex. No.	Formula	R1	R2	Purity	rt (min)	IR (cm ⁻¹)
853	C29H32NO3S			88%	6.4	545.3
854	C30H34NO3S			88%	6.3	552.3
855	C31H36NO3S			89%	6.3	571.3
856	C32H38NO3S			91%	6.5	587.3
857	C33H40NO3S			91%	6.5	591.3
858	C28H28NO3S			78%	6.7	512.3
859	C28H30NO3S			87%	6.5	528.3
860	C27H32NO3S			86%	6.8	540.3
861	C28H32NO3S			84%	6.8	554.3
862	C28H37NO3S			83%	7.0	567.3
863	C28H33NO4S			83%	6.7	538.3
864	C29H35NO4S			88%	6.8	550.3
865	C30H37NO4S			84%	6.8	564.3
866	C31H39NO4S			86%	6.8	578.3
867	C32H41NO4S			86%	7.0	582.3

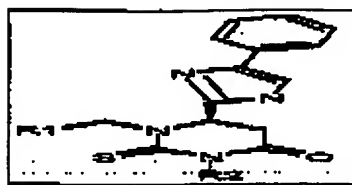


Ex. No.	Formula	R1	R2	Yield	rt (min)	[Mn] ⁺
668	C29H33N3O3S			82%	5.8	549.3
669	C30H33N3O3S			80%	6.7	563.3
670	C31H35N3O3S			84%	6.6	577.3
671	C32H37N3O3S			84%	6.9	591.3
672	C33H39N3O3S			84%	6.3	605.3
673	C29H33F3N3O4S			82%	7.6	590.3
674	C29H33F3N3O4S			81%	7.3	604.3
675	C30H35F3N3O4S			84%	7.4	618.3
676	C31H37F3N3O4S			85%	7.5	632.3
677	C32H39F3N3O4S			83%	7.7	646.3
678	C29H33N3O4S			81%	5.3	553.3
679	C30H35N3O4S			81%	5.8	577.3
680	C31H37N3O4S			82%	5.9	591.3
681	C32H39N3O4S			82%	6.0	605.3
682	C33H41N3O4S			83%	6.2	619.3

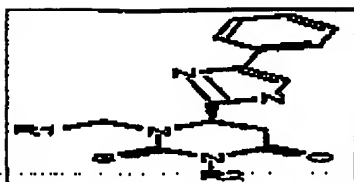


Ex. No.	Formula	R1	R2	Purity	rt (min)	[α] _D ²⁰
683	C ₂₇ H ₃₂ N ₂ O ₃ S			77%	8.9	561.3
684	C ₂₈ H ₃₂ N ₂ O ₃ S			78%	8.8	565.3
685	C ₂₉ H ₃₄ N ₂ O ₃ S			81%	8.9	570.3
686	C ₃₀ H ₃₆ N ₂ O ₃ S			82%	7.0	583.3
687	C ₃₁ H ₃₈ N ₂ O ₃ S			82%	7.3	587.3
688	C ₂₇ H ₃₀ N ₂ O ₃ S			77%	7.6	512.3
689	C ₂₈ H ₃₂ N ₂ O ₃ S			71%	7.3	520.4
690	C ₂₉ H ₃₄ N ₂ O ₃ S			78%	7.3	540.3
691	C ₃₀ H ₃₆ N ₂ O ₃ S			74%	7.6	554.4
692	C ₃₁ H ₃₈ N ₂ O ₃ S			76%	7.7	568.4
693	C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O ₃ S			47%	4.2	445.3
694	C ₂₅ H ₂₆ N ₂ O ₃ S			48%	3.9	459.3
695	C ₂₆ H ₂₈ N ₂ O ₃ S			53%	4.6	473.3
696	C ₂₇ H ₃₀ N ₂ O ₃ S			43%	4.1	487.3
697	C ₂₈ H ₃₂ N ₂ O ₃ S			38%	4.5	501.3

【0122】



Ex. No.	Formula	R1	R2	Purity	rt (min)	[M+H] ⁺
698	C20H21N3O3S2			78%	4.1	412.2
699	C21H23N3O3S2			81%	4.0	426.3
700	C22H25N3O3S2			84%	4.1	440.2
701	C23H27N3O3S2			89%	4.2	454.3
702	C24H29N3O3S2			88%	4.3	468.3
703	C23H25N3O2S			92%	4.1	438.3
704	C24H27N3O2S			84%	4.1	452.3
705	C25H29N3O2S			88%	4.2	466.3
706	C26H31N3O2S			85%	4.3	480.3
707	C27H33N3O2S			87%	4.4	492.3
708	C24H25N3O3S			80%	3.6	448.3
709	C25H27N3O3S			83%	3.4	436.3
710	C26H29N3O3S			84%	3.5	477.3
711	C27H31N3O3S			84%	3.8	491.3
712	C28H33N3O3S			88%	3.6	505.3



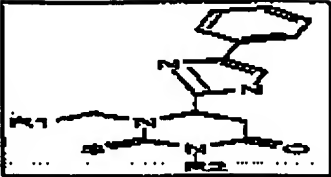





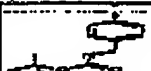

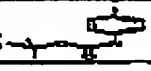





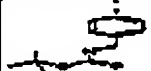


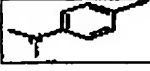


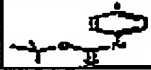



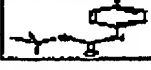


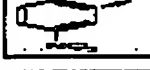


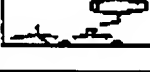
Ex. No.	Formula	R1	R2	Purity	rt (min)	DI(%)
713	C23H22F3N5O2S			83%	4.8	492.2
714	C24H24F3N5O2S			84%	4.8	504.2
715	C25H26F3N5O2S			88%	4.8	516.2
716	C26H28F3N5O2S			91%	4.9	532.2
717	C27H30F3N5O2S			90%	5.0	546.2
718	C34H28N6O2S			70%	3.6	493.3
719	C25H28N6O2S			82%	3.5	477.3
720	C26H30N6O2S			83%	3.6	491.3
721	C27H32N6O2S			89%	3.7	505.3
722	C28H34N6O2S			89%	3.8	519.3
723	C22H22N6O3S			87%	4.9	451.2
724	C22H24N6O3S			80%	4.8	465.2
725	C24H26N6O3S			89%	4.3	479.2
726	C25H28N6O3S			86%	4.4	493.2
727	C26H30N6O3S			88%	4.5	507.2



Ex. No.	Formula	R1	R2	Purity	rt (min)	[α] _D ²⁰
729	C ₂₂ H ₂₀ N ₂ SO ₃			79%	4.8	412.3
729	C ₂₃ H ₂₁ N ₂ SO ₃			78%	4.6	420.3
730	C ₂₄ H ₂₂ N ₂ SO ₃			78%	4.6	440.3
731	C ₂₅ H ₂₃ N ₂ SO ₃			78%	4.7	444.3
732	C ₂₆ H ₂₄ N ₂ SO ₃			83.8%	5.0	452.2

【0125】

				Analysis		
Ex. No.	Formula	R1	R2	Purity	rt (min)	[α] _D ²⁰
733	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₆			48%	4.7	483.2
734	C ₂₈ H ₂₈ N ₂ O ₆			47%	4.2	507.3
735	C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O ₆			49%	4.7	483.2
736	C ₂₅ H ₂₅ N ₂ O ₆			77%	4.2	474.2
737	C ₂₇ H ₂₆ N ₂ O ₆			73%	4.8	484.3
738	C ₂₈ H ₂₇ N ₂ O ₆			78%	4.3	487.3
739	C ₂₈ H ₂₈ N ₂ O ₆			67%	8.9	497.3
740	C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₆			62%	3.6	511.3
741	C ₂₇ H ₂₂ N ₂ O ₆			61%	5.7	533.2
742	C ₂₈ H ₂₂ N ₂ O ₆			78%	4.8	533.2
743	C ₂₈ H ₂₆ N ₂ O ₆			67%	4.0	511.2
744	C ₂₈ H ₂₈ N ₂ O ₆			60%	3.7	525.3
745	C ₂₈ H ₂₂ N ₂ O ₆			70%	5.0	488.2
746	C ₂₇ H ₂₄ N ₂ O ₆			68%	4.4	513.2
747	C ₂₈ H ₂₈ N ₂ O ₆			78%	3.4	483.3

						
Ex. No.	Formula	R1	R2	Purity	n _D ²⁰ (n _D ²⁰)	[α] _D ²⁰
748	C27H31N5O3S			80%	4.7	474.3
749	C34H34N5O3S			86%	8.8	593.3
750	C33H32N5O3S			82%	6.6	607.8
751	C30H29N5O3S			77%	6.7	590.3
752	C28H26N5O3S			77%	6.7	674.2
753	C36H35N5O4S			81%	6.8	684.3
754	C32H33N5O4S			76%	6.7	698.3
755	C34H35N5O3S			77%	6.8	697.8
756	C33H34N5O3S			74%	5.8	611.3
757	C33H32F3N5O4S			76%	7.4	636.3
758	C32H30F3N5O4S			74%	7.3	652.3
759	C34H33N5O4S			75%	6.1	611.3
760	C33H31N5O4S			76%	6.9	625.3
761	C32H32N5O3S			74%	6.9	699.2
762	C31H29N5O3S			66%	6.8	613.3

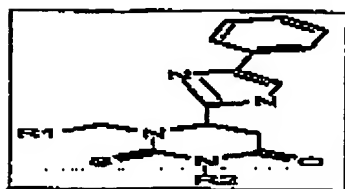
[0127]



Ex. No.	Formula	R1	R2	Purity	n (nm)	[M+H] ⁺
763	C ₃₂ H ₃₂ N ₂ O ₄ S			78%	7.3	580.3
764	C ₃₁ H ₃₇ N ₂ O ₄ S			74%	7.5	574.3
765	C ₃₁ H ₃₄ N ₂ O ₄ S			78%	6.9	587.2
766	C ₃₂ H ₃₈ N ₂ O ₄ S			88%	8.8	601.3
767	C ₃₃ H ₃₈ N ₂ O ₄ S			81%	6.8	616.3
768	C ₃₄ H ₄₀ N ₂ O ₄ S			80%	7.0	620.3
769	C ₃₅ H ₄₂ N ₂ O ₄ S			79%	7.2	643.4
770	C ₃₈ H ₃₈ N ₂ O ₄ S			83%	6.8	649.3
771	C ₃₁ H ₃₄ N ₂ O ₄ S			81%	6.9	587.2
772	C ₃₂ H ₃₈ N ₂ O ₄ S			78%	6.8	601.3
773	C ₃₃ H ₃₈ N ₂ O ₄ S			82%	6.8	615.3
774	C ₃₄ H ₄₀ N ₂ O ₄ S			84%	7.0	629.3
775	C ₃₅ H ₄₂ N ₂ O ₄ S			75%	7.2	643.3
776	C ₃₈ H ₃₈ N ₂ O ₄ S			71%	6.8	649.3
777	C ₂₈ H ₂₈ N ₂ O ₂ S			84%	4.4	487.3

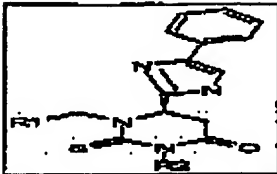

























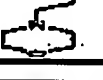






Ex. No.	Formula	R1	R2	Purity	rt (min)	[α] _D (20°)
775	C ₂₇ H ₂₂ N ₂ O ₂ S			65%	4.4	601.3
776	C ₂₅ H ₂₀ N ₂ O ₂ S			65%	4.4	515.3
780	C ₂₅ H ₂₂ N ₂ O ₂ S			75%	4.8	528.3
781	C ₃₀ H ₂₄ N ₂ O ₂ S			84%	4.7	543.3
782	C ₃₁ H ₂₆ N ₂ O ₂ S			82%	4.5	548.3
783	C ₂₉ H ₂₂ N ₂ O ₂ S			87%	4.4	487.3
784	C ₂₇ H ₂₂ N ₂ O ₂ S			87%	4.4	601.3
785	C ₂₅ H ₂₀ N ₂ O ₂ S			89%	4.4	515.3
786	C ₂₅ H ₂₂ N ₂ O ₂ S			91%	4.5	528.3
787	C ₃₀ H ₂₄ N ₂ O ₂ S			84%	4.7	543.3
788	C ₃₁ H ₂₆ N ₂ O ₂ S			78%	4.5	548.3
789	C ₂₄ H ₂₀ N ₂ O ₂ S			42%	4.3	443.3
790	C ₂₅ H ₂₂ N ₂ O ₂ S			72%	4.1	459.3
791	C ₂₅ H ₂₂ N ₂ O ₂ S			87%	4.1	473.4
792	C ₂₇ H ₂₀ N ₂ O ₂ S			88%	4.3	487.4

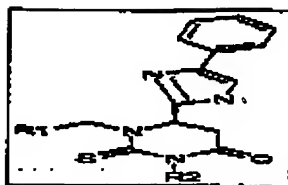


Ex. No.	Formula	R1	R2	Purity	rt [min]	[M+H] ⁺
793	C ₂₈ H ₃₂ N ₂ O ₃			92%	4.4	501.4
794	C ₂₈ H ₃₂ N ₂ O ₃			78%	4.3	507.3
795	C ₂₆ H ₂₄ N ₂ O ₃			49%	4.3	445.3
796	C ₂₅ H ₂₅ N ₂ O ₃			71%	4.1	459.3
797	C ₂₅ H ₂₅ N ₂ O ₃			93%	4.1	473.4
798	C ₂₇ H ₃₀ N ₂ O ₃			84%	4.2	487.4
799	C ₂₈ H ₃₂ N ₂ O ₃			86%	4.5	501.4
800	C ₂₈ H ₃₂ N ₂ O ₃			77%		507.3

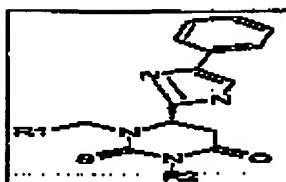
[0130]

				Analysis		
						
Ex. No.	Formula	R1	R2	Purity	rt (min)	[M+H] ⁺
801	C30H30N4O5			96%	7.7	435.3
802	C30H28N4O5			97%	8.1	429.3
803	C30H28N4O5			97%	8.5	433.3
804	C31H29N4O5			98%	7.9	439.3
805	C30H28N4O5			98%	7.8	433.3
806	C31H29N4O5			98%	7.9	439.3
807	C31H29N4O5			99%	8.4	445.3
808	C33H32N4O5			97%	7.4	469.3
809	C32H30N4O5			94%	8.1	452.3
810	C28H28N4O2			98%	7.2	405.3
811	C29H32N4O2			57+46%	4.7+6.84	409.3
812	C29H28N4O2			87%	8.3	413.3
813	C30H27N4O2			94%	5.3	432.4
814	C30H28N4O2			89%	5.4	438.4
815	C28H30N4O2			82%	9.7	413.3

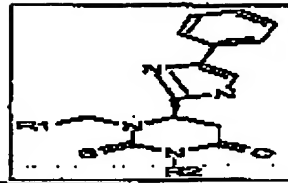
[0131]



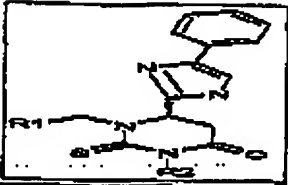



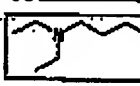

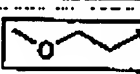

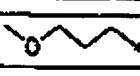






















Ex. No.	Formula	R1	R2	Purity	t _R (min)	[M+H] ⁺
816	C27H32N4O2S			91%	6.9	477.3
817	C29H37N4O2S			89%	6.8	516.3
818	C29H35N4O2S			87%	6.6	544.2
819	C29H25O2N4S			74%	8.8	578.2
820	C30H29N4O2S			84%	8.2	604.3
821	C29H26FN4O2S			86%	8.2	622.1
822	C30H29N4O2S			93%	8.3	624.3
823	C30H25CN4O2S			80%	6.7	652.2
824	C32H33N4O4S			91%	3.7	564.1
825	C31H31N4O2S			88%	6.6	632.3
826	C27H29N4O3S			90%	5.5	560.1
827	C27H29N4O3S			27%+24%	4.99+5.1	504.3
828	C29H32N4O3S			85%	3.9	581.3
829	C29H34N4O3S			87%	3.9	567.3
830	C29H35N4O2S			89%	4.1	581.3

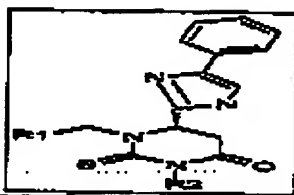


Ex. No.	Formula	R1	R2	Purity	n (min)	[M] _D ²⁰
831	C ₂₅ H ₂₇ N ₅ O ₃ S			92%	4.9	478.3
832	C ₂₅ H ₂₅ N ₅ O ₃ S			83%	5.1	482.3
833	C ₂₇ H ₂₃ N ₅ O ₃ S			88%	7.0	498.3
834	C ₂₇ H ₂₂ ClN ₅ O ₃ S			88%	7.4	532.2
835	C ₂₇ H ₂₁ ClN ₅ O ₃ S			88%	7.8	556.1
836	C ₂₈ H ₂₅ N ₅ O ₃ S			90%	7.3	512.3
837	C ₂₇ H ₂₃ F ₃ N ₅ O ₃ S			88%	7.1	618.2
838	C ₂₈ H ₂₅ N ₅ O ₃ S			90%	7.3	512.3
839	C ₂₈ H ₂₄ ClN ₅ O ₃ S			91%	7.3	545.2
840	C ₃₀ H ₂₅ N ₅ O ₃ S			92%	8.8	572.2
841	C ₂₈ H ₂₇ N ₅ O ₃ S			94%	7.5	528.3
842	C ₂₈ H ₂₁ N ₅ O ₄ S			83%	6.6	488.2
843	C ₂₈ H ₂₅ N ₅ O ₄ S			48%+45%	6.34+5.4	492.3
844	C ₂₈ H ₂₅ N ₅ O ₄ S			83%	4.8	521.3
845	C ₂₇ H ₂₃ N ₅ O ₄ S			84%	4.8	538.2



Ex. No.	Formula	R1	R2	Purity	n (20°C)	[M+H] ⁺
846	C ₂₇ H ₃₂ N ₂ O ₃ S			76%	4.8	521.3
847	C ₂₈ H ₃₂ N ₂ O ₄ S			80%	4.1	486.2
848	C ₂₈ H ₃₂ N ₂ O ₄ S			80%	4.2	488.3
849	C ₂₄ H ₂₁ N ₂ O ₃ S			87%	4.1	460.2
850	C ₂₄ H ₂₀ N ₂ O ₃ S			89%	4.6	464.1
851	C ₂₄ H ₁₉ N ₂ O ₃ S			88%	7.0	528.0
852	C ₂₈ H ₃₂ N ₂ O ₃ S			79%	4.2	474.1
853	C ₂₄ H ₂₀ N ₂ O ₃ S			76%	4.3	476.1
854	C ₂₈ H ₃₂ N ₂ O ₃ S			74%	4.4	474.1
855	C ₂₅ H ₂₂ N ₂ O ₃ S			82%	4.9	508.1
856	C ₂₇ H ₂₇ N ₂ O ₃ S			73%	4.3	534.1
857	C ₂₅ H ₂₅ N ₂ O ₃ S			74%	4.6	488.1
858	C ₂₂ H ₁₈ N ₂ O ₃ S			77%	5.5	450.1
859	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₃ S			25+25%	5.2+5.33	454.1
860	C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₃ S			76%	3.9	452.2

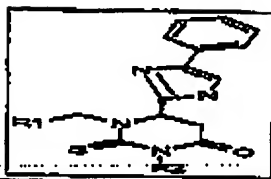
						
Ex. No.	Formula	R1	R2	Purity	rt (min)	[M+H] ⁺
861	C24H22N6O2S2			89%	3.9	497.2
862	C24H22N6O2S2			89%	4.1	483.3
863	C25H22N6O2S2			88%	5.0	425.1
864	C31H23N6O2S2			85%	6.3	482.1
865	C27H22N6O2S			87%	7.4	459.2
866	C27H22N6O2S			85%	7.9	493.3
867	C27H22N6O2S			97%	8.6	527.1
868	C28H22N6O2S			83%	7.8	473.2
869	C27H22N6O2S			98%	7.8	477.2
870	C28H22N6O2S			94%	7.7	473.2
871	C28H22N6O2S			98%	8.3	507.2
872	C30H22N6O2S			84%	7.2	511.2
873	C29H22N6O2S			95%	7.9	487.2
874	C24H22N6O2S			85%	8.9	443.2
875	C29H22N6O2S			38-47%	6.9-7.54	463.2



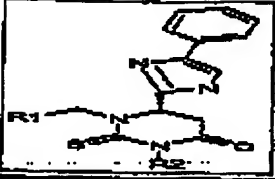
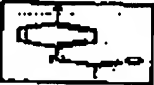

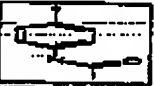


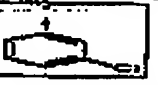

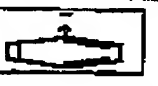



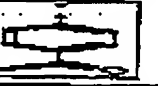

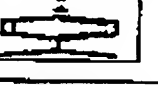

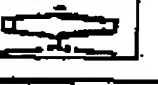



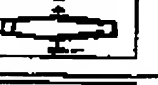
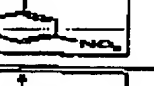



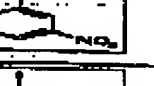
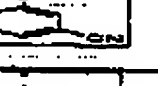




Ex. No.	Formula	R1	R2	Purity	t _R (min)	[M+H] ⁺
876	C ₂₆ H ₃₅ N ₅ O ₂ S			94%	6.0	482.2
877	C ₂₇ H ₃₇ N ₅ O ₂ S			93%	5.0	486.3
878	C ₂₇ H ₃₉ N ₅ O ₂ S			94%	5.2	488.3
879	C ₂₈ H ₄₁ N ₅ O ₂ S			96%	6.5	497.3
880	C ₂₈ H ₄₁ N ₅ O ₂ S			97%	6.7	499.2

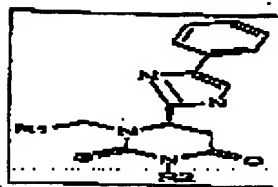
【0136】

				Analysis		
Ex. No.	Formula	R1	R2	Purity	rt (min)	(M+H) ⁺
821	C ₂₂ H ₂₇ ON ₄ O ₃			78%	7.7	525.2
822	C ₂₃ H ₂₈ N ₄ O ₃			69%	7.2	481.2
823	C ₃₁ H ₃₂ N ₄ O ₃			63%	8.8	617.2
824	C ₃₁ H ₃₃ N ₄ O ₂ S			91%	7.1	623.2
825	C ₃₂ H ₃₄ N ₄ O ₃			60%	7.9	523.2
826	C ₃₁ H ₃₃ N ₅ O ₃			28%	6.7	624.2
827	C ₂₉ H ₂₇ N ₅ O ₃			50%	7.6	528.2
828	C ₂₉ H ₂₇ N ₄ O ₃			68%	7.8	529.1
829	C ₂₉ H ₂₈ F ₂ N ₄ O ₃			63%	7.3	517.2
830	C ₂₉ H ₂₇ N ₄ O ₂			44%	7.6	522.2
831	C ₃₀ H ₂₇ N ₅ O ₃			66%	7.3	608.2
832	C ₃₀ H ₂₈ N ₄ O ₃ S			62%	7.1	625.2
833	C ₂₉ H ₂₅ ON ₅ O ₃			55%	7.9	583.1
834	C ₃₃ H ₃₅ N ₄ O ₃			59%	6.1	637.3
835	C ₃₃ H ₃₅ N ₄ O ₃			57%	7.9	565.2

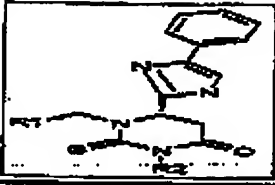





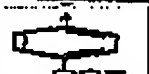





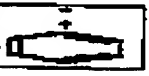



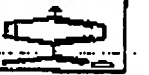

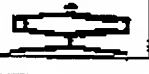









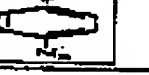

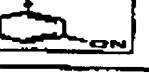


Ex. No.	Formula	R1	R2	Purity	wt (mg)	[M+H] ⁺
896	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₂			87%	7.7	509.2
897	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₂			84%	6.2	530.1
898	C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₂			84%	5.6	498.2
899	C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₂			82%	7.1	632.2
900	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₂			87%	5.5	509.2
901	C ₃₁ H ₃₁ N ₂ O ₂			85%	6.4	559.2
902	C ₃₀ H ₃₀ N ₂ O ₂			85%	5.0	699.2
903	C ₂₅ H ₂₄ N ₂ O ₂			81%	6.0	641.2
904	C ₂₅ H ₂₄ N ₂ O ₂			72%	6.3	674.0
905	C ₂₅ H ₂₄ N ₂ O ₂			68%	6.7	532.2
906	C ₂₅ H ₂₄ N ₂ O ₂			82%	6.1	537.2
907	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₂			86%	6.7	521.1
908	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₂			88%	5.5	640.1
909	C ₂₅ H ₂₄ N ₂ O ₂			85%	6.4	575.1
910	C ₂₅ H ₂₄ N ₂ O ₂			84%	6.6	552.2

						
Ex. No.	Formula	R1	R2	Purity	n (25°C)	[M+H] ⁺
911	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₃			68%	6.5	520.1
912	C ₂₀ H ₁₅ N ₃ O ₃			68%	6.1	524.2
913	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₃			68%	7.0	518.1
914	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₃			68%	6.6	524.2
915	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₃			41%	7.9	620.1
916	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₃			61%	8.4	526.1
917	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₃			64%	7.3	526.2
918	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₃			21%	6.2	527.2
919	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₃			27%	6.6	528.1
920	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₃			61%	7.2	552.0
921	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₃			56%	6.8	522.1
922	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₃			61%	7.0	525.1
923	C ₂₇ H ₂₀ N ₃ O ₃			50%	6.6	508.1
924	C ₂₇ H ₂₁ N ₃ O ₃			65%	6.6	528.1
925	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₃			44%	7.2	533.1



Ex. No.	Formula	R1	R2	Purity	rt(mn)	MS+H+
926	C30H29N5O3S			80%	7.5	540.2
927	C27H23N5O3S			82%	7.3	508.1
928	C28H25N5O3S			80%	7.0	512.2
929	C23H19N5O3S2			20%	6.4	480.1
930	C25H19N5O3S2			22%	5.8	448.1
931	C29H23N5O3S2			34%	7.2	582.1
932	C29H21N5O3S2			26%	5.7	488.1
933	C28H25N5O3S2			21%	6.6	488.1
934	C28H24N5O3S2			15%	5.3	482.1
935	C25H19N5O3S2			23%	6.2	481.1
936	C25H18N5O3S2			38%	6.5	524.0
937	C28H17F2N5O3S2			88%	5.8	482.1
938	C23H18N5O3S2			28%	6.3	457.1
939	C24H18N5O3S2			37%	6.9	471.1
940	C28H19N5O3S2			27%	6.7	490.1


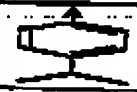

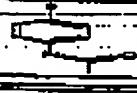
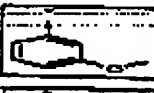
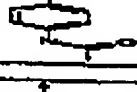

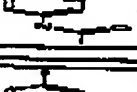
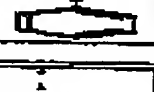
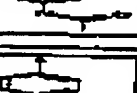
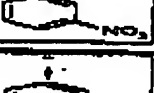
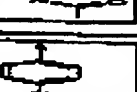
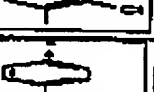
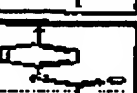
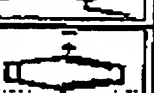
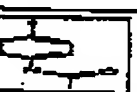

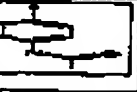

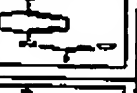


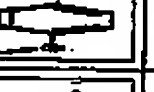
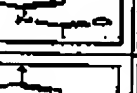
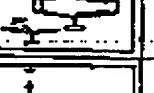
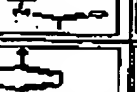

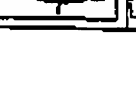
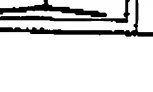


						
Ex. No.	Formula	R1	R2	Purity	rt (min)	(M+N)±
941	C23H17C2N6O3S2			33%	6.7	825.0
942	C27H27N6O3S2			29%	6.8	902.2
943	C24H21N6O3S2			38%	6.7	830.1
944	C25H23N6O3S2			18%	6.3	474.1
945	C28H27C2N4O3S			41%	7.5	479.2
946	C28H28N4O3S			54%	7.0	445.2
947	C28H28N4O3S			61%	6.4	581.1
948	C28H28N4O2S			49%	6.9	487.2
949	C28H28N4O2S			57%	7.7	487.2
950	C28H28N6O3S			16%	6.4	485.2
951	C28H27N6O3S			44%	7.4	490.2
952	C28H27N4O3S			70%	7.8	523.1
953	C28H28F2N4O3S			61%	7.0	491.2
954	C28H27N7O3S			60%	7.4	486.2
955	C27H27N5O3S			48%	7.1	470.2

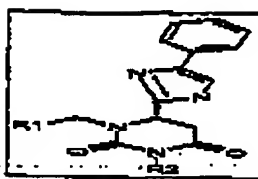


Ex. No.	Formula	R1	R2	Purity	rt (min)	[M+H] ⁺
956	C27H28N4O3S			63%	6.9	488.2
957	C26H26N4O3S			68%	7.7	524.1
958	C30H30N4O3S			58%	7.9	501.8
959	C27H28N4O3S			64%	7.7	529.2
960	C28H32N4O3S			46%	7.5	473.2

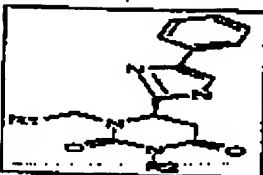

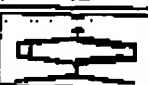




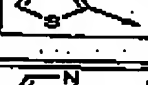

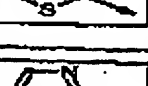
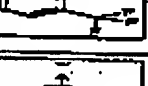
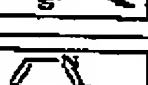




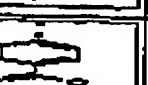

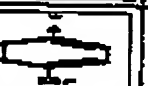

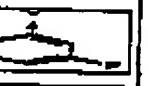

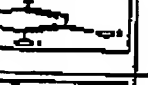
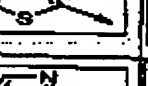
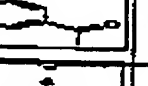

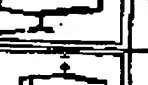
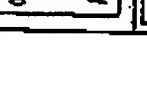
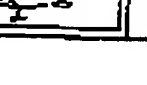


【0142】









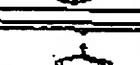





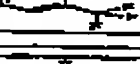
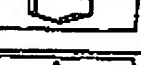








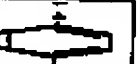
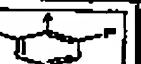


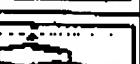


				Analysis		
Ex. No.	Formula	R1	R2	Purity	n_D^{20}	D ₄ 20
961	C ₃₀ H ₃₀ N ₄ O ₃			67%	10.5	435.2
962	C ₃₀ H ₂₇ N ₄ O ₂			57%	11.0	539.2
963	C ₂₈ H ₂₈ N ₄ O ₂			63%	10.4	465.2
964	C ₂₈ H ₂₇ N ₄ O ₄			61%	11.0	570.2
965	C ₃₀ H ₂₉ N ₄ O ₂			74%	11.6	513.2
966	C ₃₂ H ₃₂ N ₄ O ₄			82%	11.0	597.2
967	C ₂₈ H ₂₇ N ₄ O ₂			78%	11.2	548.1
968	C ₂₈ H ₂₇ N ₄ O ₂			69%	10.7	463.2
969	C ₂₈ H ₂₈ N ₄ O ₂			68%	11.9	538.1
970	C ₃₁ H ₃₀ N ₄ O ₃			77%	10.3	507.2
971	C ₃₀ H ₃₀ N ₄ O ₂			75%	10.9	511.2
972	C ₃₀ H ₂₇ N ₄ O ₃			77%	11.0	549.2
973	C ₂₈ H ₂₇ N ₄ O ₂			86%	11.3	548.1
974	C ₃₂ H ₃₄ N ₄ O ₂			85%	11.5	597.3
975	C ₂₈ H ₂₈ N ₄ O ₂			72%	10.8	507.2

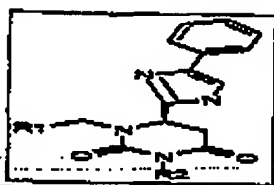
						
Ex. No.	Formula	R1	R2	Purity	rt (min)	[M+H] ⁺
876	C32H34N4O5			71%	10.3	555.2
877	C28H27N5O4			72%	8.0	510.2
878	C28H24F2N5O3			70%	9.3	548.2
879	C28H25N5O3			79%	7.9	480.2
880	C28H24N5O3			82%	8.5	525.2
881	C28H25ClN5O3			74%	9.1	528.2
882	C31H28N5O6			85%	8.5	552.2
883	C28H24BrN5O3			82%	8.8	558.1
884	C28H24F7N5O3			73%	8.2	488.2
885	C28H23Cl2N5O3			88%	9.5	548.1
886	C33H27N5O4			81%	7.7	622.2
887	C28H27N5O3B			79%	8.4	528.2
888	C28H24F3N5O4			83%	8.3	584.2
889	C28H24BrN5O3			89%	8.9	558.1
890	C31H31N5O3			84%	9.2	522.3



Ex. No.	Formula	R1	R2	Purity	rt (min)	[α] _D ²⁰ (c=1)
991	C ₂₅ H ₂₃ F ₂ N ₅ O ₃			89%	8.1	518.2
992	C ₃₁ H ₃₁ N ₅ O ₆			69%	7.7	570.2
993	C ₂₇ H ₂₂ N ₅ O ₅			79%	9.5	493.2
994	C ₂₇ H ₂₀ F ₃ N ₅ O ₄			71%	10.7	535.1
995	C ₂₆ H ₂₁ N ₅ O ₄			85%	9.6	482.2
996	C ₂₆ H ₂₂ N ₅ O ₆			88%	10.0	513.2
997	C ₂₇ H ₂₂ ClN ₅ O ₄			77%	10.7	516.1
998	C ₂₆ H ₂₂ N ₅ O ₆			64%	10.2	543.2
999	C ₂₆ H ₂₀ BrN ₅ O ₄			83%	10.4	548.0
1000	C ₂₅ H ₂₀ F ₃ N ₅ O ₄			76%	9.9	499.2
1001	C ₂₆ H ₁₈ Cl ₂ N ₅ O ₄			82%	11.0	536.1
1002	C ₂₆ H ₂₃ N ₅ O ₅			89%	9.3	510.2
1003	C ₂₇ H ₂₃ N ₅ O ₄			78%	10.1	514.1
1004	C ₂₇ H ₂₀ F ₃ N ₅ O ₅			74%	10.8	532.1
1005	C ₂₆ H ₂₀ BrN ₅ O ₄			83%	10.4	548.0


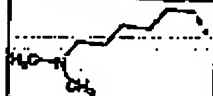
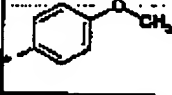

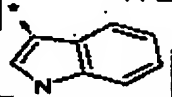



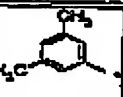


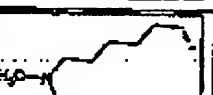
						
Ex. No.	Formula	R1	R2	Yield	rt (min)	[Mn+] ⁺
1006	C28H27N5O4			84%	10.8	618.2
1007	C28H19F2N5O4			78%	9.5	604.1
1008	C28H27N5O7			74%	9.3	658.2
1009	C24H21N5O3S			68%	8.2	460.1
1010	C24H16F3N5O2S			48%	8.5	498.1
1011	C23H17N5O2S			77%	8.0	430.1
1012	C25H19N5O4S			60%	8.7	475.1
1013	C24H20O3S5O2S			83%	8.4	478.1
1014	C28H22N5O4S			53%	8.9	502.2
1015	C28H18O3N5O2S			78%	8.1	508.0
1016	C23H16N5O2S			63%	8.4	448.1
1017	C23H17C2N5O2S			64%	9.8	458.1
1018	C25H21N5O3S			82%	8.0	472.1
1019	C24H21N5O2S2			73%	8.8	475.1
1020	C24H15F3N5O3S			70%	8.6	514.1

						
Ex. No.	Formula	R1	R2	Purity	rt (min)	[M+H] ⁺
1021	C22H15BrN3O2S			90%	9.2	505.0
1022	C23H23N5O2S			74%	8.8	472.2
1023	C23H17F2N3O2S			62%	8.8	466.1
1024	C25H25N5O2S			64%	8.0	520.1
1025	C27H22F2N4O3			76%	8.4	488.2
1026	C27H15F3N4O2			77%	10.5	527.1
1027	C28H22F2N4O2			87%	9.2	488.2
1028	C26H16F2N3O4			79%	8.9	504.1
1029	C27H21ClF2N4O3			74%	10.6	507.1
1030	C28H24F2N4O4			69%	10.1	531.2
1031	C28H18BrF2N4O2			82%	10.3	533.1
1032	C28H16F3N4O2			79%	9.7	477.1
1033	C28H18ClF2N4O2			89%	11.0	527.1
1034	C28H22F2N4O3			63%	9.2	501.2
1035	C27H22F2N4O2S			78%	8.9	505.1

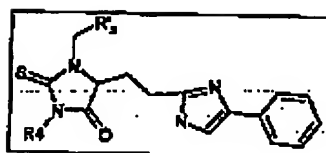


Ex. No.	Formula	R1	R2	Purity	n_D^{20}	$[\alpha]_D^{20}$
1036	C ₂₇ H ₁₈ F ₅ N ₄ O ₃			83%	10.7	643.1
1037	C ₂₆ H ₁₆ F ₅ N ₄ O ₃			58%	10.4	537.1
1038	C ₂₈ H ₂₀ F ₅ N ₄ O ₃			86%	10.7	601.2
1039	C ₂₈ H ₁₈ F ₄ N ₄ O ₃			80%	9.6	493.1
1040	C ₂₈ H ₂₀ F ₅ N ₄ O ₃			43%	9.2	549.2

【0148】

				Analysis		
Ex. No.	Formula	R ²	R ⁴	Purity	n _D ²⁰ (m)	[α] _D ²⁰ (°)
1041	C ₂₈ H ₃₃ N ₅ O ₃ S			56	3.69	485.3
1042	C ₂₈ H ₃₇ N ₅ O ₂ S			74	3.78	520.3
1043	C ₃₀ H ₃₅ N ₆ O ₃			78	3.77	529.3
1044	C ₃₁ H ₃₇ N ₆ O ₃			79	3.85	543.3
1045	C ₃₀ H ₃₉ N ₅ O ₃ S			63	4.18	518.3
1046	C ₃₀ H ₃₅ N ₆ O ₃ S			71	4.01	529.3

[0149]

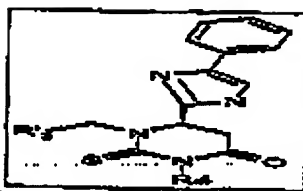


Ex. No.	Formula	R3	R4	Analysis		
				Purity	st (min)	[M+H] ⁺
1047	C27 H35 N5 O 32			69	3.65	610.3
1048	C30 H39 N5 O2 S			75	3.76	594.3
1049	C31 H42 N5 O 3			71	3.49	547.3
1050	C31 H38 N5 O 3			66	3.74	543.3
1051	C31 H38 N5 O 3			67	3.89	543.3

【0150】

Ex. No.	Formula	R1	R4	Analysis		
				Purity	rt (min)	MSM (g)
1052	C30 H39 N3 O 3			83.98	4.71	529.3
1053	C28 H33 N3 O 3/2			72.31	4.41	498.3
1054	C29 H37 N3 O 2 3			71.47	4.5	520.3
1055	C30 H40 N3 O 3			82.38	5.86	530.3
1056	C25 H32 N3 O 2 2			25.9	3.9	487.2
1057	C29 H33 F2 N3 O 3			68.2	4.8	526.3
1058	C31 H41 N3 O 3			89.01	6.17	532.4
1059	C28 H34 N3 O 3 3			73.01	4.58	535.3
1060	C25 H41 N3 O 3			44.8	4.9	496.4
1061	C28 H34 F3 N3 O 2 5			80.9	6.1	574.2
1062	C30 H39 N3 O 3			86.64	4.91	518.3
1063	C36 H42 N3 O 3			64.23	6.3	607.3
1064	C28 H34 Br N3 O 3			76.31	4.88	568.2
1065	C27 H33 Cl2 N3 O 3			74.81	5.03	566.2
1066	C29 H34 F3 N3 O 3			68.28	4.93	569.2

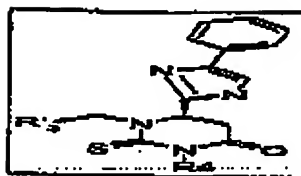
[0151]



Ex. No.	Formula	R3	R4	Purity	rt (min)	[α] _D +10°
1067	C ₂₉ H ₃₄ N ₂ O ₂ S			40	4.8	535.2
1068	C ₂₉ H ₃₇ N ₂ O ₂ S			79.1	4.8	540.3
1069	C ₂₉ H ₃₄ N ₂ O ₂ S			35.8	4.68	579.2
1070	C ₃₄ H ₃₉ N ₂ O ₂ S			64.8	6.2	566.3
1071	C ₂₉ H ₃₄ N ₂ O ₂ S			70.75	4.39	515.3
1072	C ₂₉ H ₃₇ N ₂ O ₂ S			64.28	4.68	504.3
1073	C ₃₅ H ₄₁ N ₂ O ₂ S			40.5	5	586.3
1074	C ₃₁ H ₃₃ N ₂ O ₂ S			80.4	4	543.3

【0152】

				Analysis		
Ex. No.	Formula	R ³	R ⁴	Purity	rt (min)	[M+H] ⁺
1075	C ₂₈ H ₃₂ N ₂ O ₃ S ₂			45.2%	6.1	541.5
1076	C ₂₇ H ₃₄ N ₂ O ₃ S ₂			38.3%	6.3	545.5
1077	C ₂₈ H ₃₂ N ₂ O ₃ S ₂			22.0%	6.8	539.3
1078	C ₃₀ H ₃₈ N ₂ O ₃ S ₂			14.8+22.52%	6.7+6.78	595.3
1079	C ₃₂ H ₄₄ N ₂ O ₃ S			70.5%	7.5	575.4
1080	C ₃₃ H ₄₆ N ₂ O ₃ S			71.9%	7.7	580.4
1081	C ₃₄ H ₄₈ N ₂ O ₃ S			72.7%	7.9	584.4
1082	C ₃₄ H ₄₇ N ₂ O ₃ S			34.3+34.7%	8.1+8.25	630.4
1083	C ₂₉ H ₃₃ F ₂ N ₂ O ₃ S			60.5%	6.9	570.3
1084	C ₃₀ H ₃₅ F ₂ N ₂ O ₃ S			52.7%	7.1	584.3
1085	C ₃₁ H ₃₇ F ₂ N ₂ O ₃ S			65.6%	7.3	598.3
1086	C ₃₃ H ₃₉ F ₂ N ₂ O ₃ S			33.92+32.4%	7.5+6.8	624.3
1087	C ₂₈ H ₃₄ N ₂ O ₃ S			65.6%	7.5	612.2
1088	C ₃₀ H ₃₈ N ₂ O ₃ S			63.6%	7.5	628.2
1089	C ₃₁ H ₃₈ N ₂ O ₃ S			74.2%	7.7	640.2



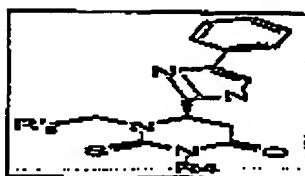
Ex. No.	Formula	R3	R4	Purity	rt (min)	[α] _D (c=1)
1080	C ₂₃ H ₂₄ O ₂ N ₂			87.14%+87.1%	7.88+8.0	+88.3
1081	C ₂₃ H ₂₄ O ₂ N ₂			71.9%	7.9	+12.3
1082	C ₂₅ H ₂₆ O ₂ N ₂			78.2%	7.4	+28.2
1083	C ₃₁ H ₃₂ O ₂ N ₂			77.2%	7.8	+40.3
1084	C ₃₃ H ₃₄ O ₂ N ₂			33.4+33.56% m	7.8+8.0	+68.3
1085	C ₂₃ H ₂₄ O ₂ N ₂			72.5%	7.6	+82.3
1086	C ₂₃ H ₂₄ O ₂ N ₂			74.9%	7.7	+18.3
1087	C ₃₁ H ₂₇ O ₂ N ₂			75.4%	7.8	+36.3
1088	C ₂₃ H ₂₄ O ₂ N ₂			38.87+38.18% m	8.1+8.4	+58.3
1089	C ₂₃ H ₂₄ O ₂ N ₂			64.3%	7.3	+82.3
1100	C ₃₁ H ₂₆ O ₂ N ₂			71.3%	7.5	+15.3
1101	C ₃₂ H ₂₈ O ₂ N ₂			71.8%	7.6	+30.3
1102	C ₃₀ H ₂₆ O ₂ N ₂			34.3+34.91% m	8.0+7.8	+58.4
1103	C ₂₄ H ₂₄ O ₂ N ₂			63.2%	6.8	+78.3
1104	C ₂₄ H ₂₄ O ₂ N ₂			66.1%	7.1	+83.3



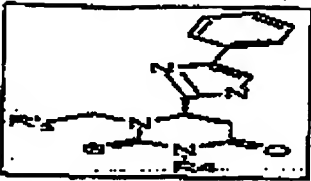


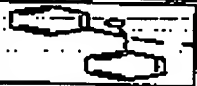

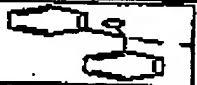





Ex. No.	Formula	R3	R4	Purity	n _D (20°C)	[M] _D 20°C
1105	C ₂₁ H ₂₃ N ₂ O ₅ S			68.1%	7.3	897.3
1106	C ₂₃ H ₂₅ N ₂ O ₅ S			33.7%+24.4%	7.5+7.8	833.4
1107	C ₂₃ H ₂₇ N ₂ O ₅ S			84.8%	7.2	854.4
1108	C ₂₄ H ₂₉ N ₂ O ₅ S			89.3%	7.4	898.4
1109	C ₂₅ H ₃₁ N ₂ O ₅ S			88.2%	7.6	912.4
1110	C ₂₇ H ₃₃ N ₂ O ₅ S			43.1%+42.4%	7.9+8.12	938.4
1111	C ₂₅ H ₂₉ N ₂ O ₄ S			88.2%	7.3	940.4
1112	C ₂₇ H ₃₁ N ₂ O ₄ S			81.1%	7.6	986.4
1113	C ₂₈ H ₃₃ N ₂ O ₄ S			67.9%	7.7	988.4
1114	C ₂₉ H ₃₅ N ₂ O ₄ S			38.1%+38.5%	7.9+8.1	994.4
1115	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₃ S			74.9%	2.9	441.2
1116	C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O ₃ S			80.2%	4.0	483.3
1117	C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O ₃ S			47.3%	4.3	493.3
1118	C ₂₅ H ₃₀ N ₂ O ₃ S			12.31%+41%	4.2+4.3	493.3
1119	C ₂₇ H ₃₂ N ₂ O ₃ S			75.8%	5.5	676.4



Ex. No.	Formula	R3	R4	Purity	rt (min)	[M+H] ⁺
1120	C28H39N5O3			77.9%	5.3	490.4
1121	C28H37N5O3			75.5%	5.4	504.4
1122	C31H39N5O3			33.12%+25.73%	5.6+5.7	530.4
1123	C24H25F2N5O3			61.7%	4.5	470.3
1124	C25H27F2N5O3			65.6%	4.7	484.3
1125	C25H25F2N5O3			70.0%	4.8	498.3
1126	C28H31F2N5O3			28.0%	4.9	534.3
1127	C34H28BrN5O3			72.7%	4.9	612.2
1128	C25H28BrN5O3			77.5%	5.0	526.2
1129	C28H30BrN5O3			60.2%	5.1	540.2
1130	C28H32BrN5O3			39.21%+47%	5.3+5.4	580.2
1131	C24H28BrN5O3			77.9%	4.9	612.2
1132	C25H28BrN5O3			81.4%	5.0	626.2
1133	C28H30BrN5O3			75.29%	5.1	640.2
1134	C28H32BrN5O3			31.02%+27.9	5.2+5.4	580.2

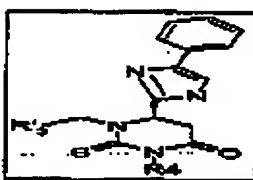


Ex. No.	Formula	R ³	R ⁴	Purity	n _D ²⁰ (mL)	[α] _D ²⁰ (c=1)
1135	C ₂₄ H ₂₅ C ₂ N ₅ O ₃			79.9%	5.1	502.2
1136	C ₂₅ H ₂₇ C ₂ N ₅ O ₃			91.5%	5.2	518.2
1137	C ₂₅ H ₂₉ C ₂ N ₅ O ₃			80.1%	5.3	530.2
1138	C ₂₅ H ₃₁ C ₂ N ₅ O ₃			33.63%+21.87%	5.4+5.6	566.2
1139	C ₂₅ H ₂₉ F ₃ N ₅ O ₃			73.7%	4.9	502.3
1140	C ₂₆ H ₂₉ F ₃ N ₅ O ₃			80.6%	5.1	518.2
1141	C ₂₇ H ₃₁ F ₃ N ₅ O ₃			78.84%	5.2	530.3
1142	C ₂₈ H ₃₂ F ₃ N ₅ O ₃			27.77%+27.77%	5.3+5.4	566.3
1143	C ₂₄ H ₂₅ NO ₃			70.7%	4.6	479.3
1144	C ₂₅ H ₂₇ NO ₃			72.3%	4.7	491.3
1145	C ₂₅ H ₂₉ NO ₃			72.4%	4.8	507.3
1146	C ₂₆ H ₂₉ NO ₃			27.5%+27.5%	4.9+5.3	535.3
1147	C ₂₆ H ₂₉ NO ₃			88.2%	4.8	484.3
1148	C ₂₆ H ₃₁ NO ₃			89.1%	5.0	498.3
1149	C ₃₀ H ₃₃ NO ₃			89.9%	6.1	612.3

						
Ex. No.	Formula	R3	R4	Purity	RT (min)	[M+H] ⁺
1150	C ₂₂ H ₂₅ N ₅ O ₂			48.87%~51.0	5.3~5.5	558.3
1151	C ₃₁ H ₃₃ N ₅ O ₂			46.0%	6.0	590.3
1152	C ₃₂ H ₃₅ N ₅ O ₂			48.8%	6.1	564.2
1153	C ₃₃ H ₃₇ N ₅ O ₂			54.2%	6.2	568.3
1154	C ₃₃ H ₃₅ N ₅ O ₂			28~21%	5.3~5.5	594.3

【0158】

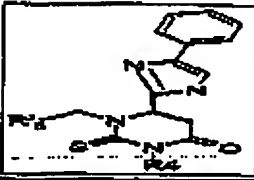
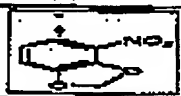

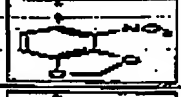

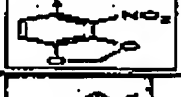

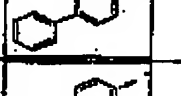
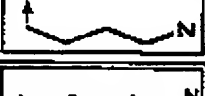


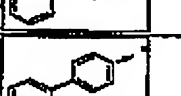

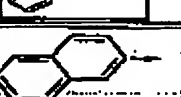

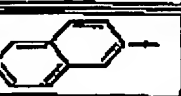

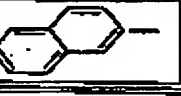

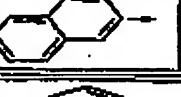

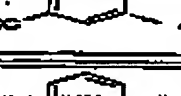
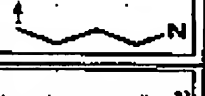




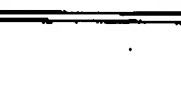
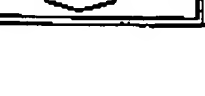


Analysis						
Ex. No.	Formula	R ³	R ⁴	Purity	rt [min]	[M ⁺]
1155	C ₂₅ H ₃₂ N ₂ O ₅ S			82%	9.5	578.8
1156	C ₂₆ H ₃₂ N ₂ O ₅ S			85%	9.7	593.3
1157	C ₃₁ H ₃₂ N ₂ O ₅ S			84%	9.9	607.4
1158	C ₃₃ H ₃₀ N ₂ O ₅ S			42+42%	7.1+7.23	633.4
1159	C ₃₀ H ₃₀ N ₂ O ₇ S			78%	9.5	623.3
1160	C ₃₀ H ₃₀ N ₂ O ₇ S			82%	9.7	607.3
1161	C ₃₂ H ₃₂ N ₂ O ₇ S			80%	9.9	651.5
1162	C ₃₄ H ₃₂ N ₂ O ₇ S			34+41%	7.1+7.2	677.4
1163	C ₂₉ H ₂₈ N ₂ O ₃ S			83%	7.1	610.4
1164	C ₂₈ H ₂₈ N ₂ O ₃ S			84%	7.3	624.4
1165	C ₂₇ H ₂₈ N ₂ O ₃ S			85%	7.5	638.4
1166	C ₂₈ H ₂₈ N ₂ O ₃ S			61+42%	7.7+7.9	644.4
1167	C ₂₉ H ₂₇ N ₂ O ₃ S			91%	9.9	684.4
1168	C ₃₄ H ₃₂ N ₂ O ₃ S			80%	7.1	598.4
1169	C ₃₂ H ₃₂ N ₂ O ₃ S			83%	7.3	612.4



Ex. No.	Formula	R3	R4	Purity	rt (min)	[α] _D ²⁰
1170	C37H49N5O3S			41+42%	7.5+7.7	636.4
1171	C30H29N5O3S			66%	6.4	568.3
1172	C31H29N5O3S			87%	6.5	573.3
1173	C32H31N5O3S			81%	6.8	587.4
1174	C36H40N5O3S			42+43%	6.9+7.1	633.4
1175	C37H43N5O3S			66%	6.9	670.4
1176	C38H45N5O3S			82%	7.1	634.6
1177	C38H47N5O3S			86%	7.3	638.5
1178	C41H49N5O3S			38.3+38.4%	7.5+7.62	724.4
1179	C31H29N5O3S			66%	6.9	582.4
1180	C32H31N5O3S			87%	7.1	578.4
1181	C33H33N5O3S			88%	7.3	590.4
1182	C36H41N5O3S			38+39%	7.5+7.54	616.4
1183	C37H43N5O3S			86%	7.2	651.4
1184	C38H45N5O3S			88%	7.3	665.4

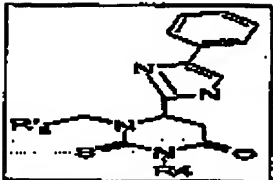


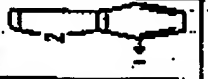

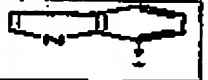



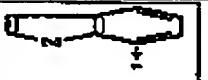



Ex. No.	Formula	R3	R4	Purity	rt (min)	DB+D*
1155	C38H48N6O3S			88%	7.5	579.4
1156	C41H50N6O3S			55.4+58.6%	7.5+7.65	705.4
1157	C38H48N6O3S			86%	7.2	622.4
1158	C37H46N6O3S			87%	7.4	638.4
1159	C38H48N6O3S			82%	7.5	592.4
1160	C42H50N6O3S			40.8+40.9%	7.3+8.01	576.4
1161	C31H36N6O3S			55.41%	6.8	573.3
1162	C32H38N6O3S			83%	8.8	617.4
1163	C33H40N6O3S			90%	7.0	601.4
1164	C35H42N6O3S			43.1+44.8%	7.3+7.45	627.4
1165	C24H28N6O3S			87%	4.3	471.3
1166	C25H28N6O3S			92%	4.4	483.3
1167	C26H30N6O3S			92%	4.5	507.3
1168	C28H32N6O3S			35+32.0%	4.7+4.8	532.3
1169	C25H28N6O3S			82%	4.3	523.2

						
Ex. No.	Formula	R3	R4	Purity	rt (min)	[M+H] ⁺
1200	C28H27NO5S			88%	4.5	537.3
1201	C27H25NO5S			89%	4.6	531.3
1202	C28H27NO5S			38+33.9%	4.7+4.8	577.3
1203	C30H31NO5S			89%	4.9	510.3
1204	C31H33NO5S			88%	5.0	524.3
1205	C32H35NO5S			89%	6.2	630.3
1206	C34H37NO5S			49+31%	5.3+5.4	654.3
1207	C28H27NO5S			82%	4.7	484.3
1208	C29H29NO5S			99%	4.8	498.3
1209	C30H33NO5S			82%	4.9	512.3
1210	C32H35NO5S			49+23.1%	5.1	536.3
1211	C25H25NO5S			87%	4.1	438.3
1212	C26H27NO5S			89%	4.2	473.3
1213	C27H29NO5S			83%	4.4	487.3
1214	C28H27NO5S			40+58%	4.5+4.6	513.3



Ex. No.	Formula	R3	R4	Purity	n _D (20)	[M] _D ²⁰
1215	C32H29N5O3S			87%	4.9	570.3
1216	C33H31N5O3S			84%	4.9	584.3
1217	C34H33N5O3S			83%	5.0	598.3
1218	C36H41N5O3S			32%+29%	5.2+5.3	624.4
1219	C28H31N5O3S			90%	4.8	482.3
1220	C27H30N5O3S			92%	4.7	476.4
1221	C28H32N5O3S			91%	4.9	490.4
1222	C30H37N5O3S			42+25.9%	5.0+5.3	616.5
1223	C32H34N5O3S			90%	5.0	531.3
1224	C33H36N5O3S			90%	5.1	545.3
1225	C34H38N5O3S			89%	5.3	579.4
1226	C36H46N5O3S			97%+27	5.45.5	605.4
1227	C31H31N5O3S			90%	5.0	522.3
1228	C32H33N5O3S			91%	5.1	536.3
1229	C33H35N5O3S			90%	5.2	550.3

						
Ex. No.	Formula	R2	R4	Purity	rt (min)	[M+H] ⁺
1220	C35H37N5O3			42%+30.8	5.4+5.5	578.3
1231	C26H28N5O3			89%	4.4	473.4
1232	C27H30N5O3			88%	4.5	487.4
1233	C28H32N5O3			40%	4.7	513.2
1234	C30H34N5O3			40%	4.8	527.4

【0164】

本発明の化合物の薬理特性

本発明の化合物は、以下に記載の方法に従ってソマトスタチンレセプターの種々のサブタイプに対する親和性として試験することができ、それを試験した。

【0165】

ヒトのソマトスタチンレセプターのサブタイプに対する親和性の研究

ソマトスタチンレセプターのサブタイプ1～5 (sst₁、sst₂、sst₃、sst₄及びsst₅それぞれ) に対する本発明の化合物の親和性を、移入したCHO-K1細胞に対する [¹²⁵I-Tyr¹¹]SRIF-14の結合の抑制について測定することにより調べた。

ヒトのソマトスタチンのsst₄レセプターの遺伝子は、ゲノム断片の形でクローニングされている。100 bpの非転写5'領域と、1.17 kbの解読領域全体と、230 bpの非転写3'領域とを含んでいる1.5 kbのPstI-XmnI断片を、リンカーBgIIIを付加することによって修飾する。得られたDNA断片をpCMV-81のBamHI制限部位にサブクローニングして、哺乳動物における発現プラスミドを得る(米国のシカゴ大学のGraeme Bell博士から提供された)。安定な方法でsst₄レセプターを発現する

クローン化細胞系は、リン酸カルシウム共沈法を使用して、CHO-K1細胞(ATCC)に移入することによって得られる。プラスミドpRSV-neo(ATCC)が選択マーカーとして含有されている。クローン化細胞系をG418(Gibco製)0.5mg/mlを含有するPRMI 1640培地中で選択し、次いで循環(circular)クローニングし、培地中で増殖させた。

【0166】

ヒトのソマトスタチンのsst₂レセプターの遺伝子[1.7kbのBamHI-HindIIIのDNAのゲノム断片の形で単離され、プラスミドベクターpGEM3Z(Promega製)にサブクローン化される]は、G. Bell博士(米国シカゴ大学)から提供された。哺乳動物細胞の発現ベクターは、1.7kbのBamHI-HindIII断片を、プラスミドpCMV5と適合性のエンドヌクレアーゼ制限部位に挿入することによって組み立てる。クローン化細胞系は、リン酸カルシウム共沈法を使用してCHO-K1細胞(ATCC)に移入することによって得られる。プラスミドpRSV-neo(ATCC)が選択マーカーとして含有されている。

【0167】

前記のsst₂レセプターはゲノム断片として単離され、完全な暗号解読配列が2.4kbのBamHI/HindIII制限断片に含まれる。哺乳動物における発現ベクター、pCMV-h3は、両末端を修飾し且つEcoRIリンカーを付加した後に、2.0kbのNcoI-HindIII断片をベクターpCMVのEcoRI部位に挿入することによって組み立てる。安定な方法でsst₂レセプターを発現するクローン化細胞系は、リン酸カルシウム共沈法を使用してCHO-K1細胞(ATCC)に移入することによって得られる。プラスミドpRSV-neo(ATCC)が選択マーカーとして含有される。クローン化細胞系をG418(Gibco製)0.5mg/mlを含有するPRMI 1640培地中で選択し、次いで循環クローニングし、培地中で増殖させた。

【0168】

ヒトsst₄レセプターの発現プラスミドpCMV-HXは、Graeme Bell博士(米国シカゴ大学)から提供された。このベクターは、1.4kbのNheI-NheIのヒトsst₄レセプターをコードするゲノム断片と、456 bpの非転写5'領域と、200 bpの非転写3'領域とを含有し、pCMV-HXのXbaI/EcoRI部位にクローン化される。安定な方

法でsstレセプターを発現するクローン化細胞系は、リン酸カルシウム共沈法を使用してCHO-K1細胞(ATCC)に移入することによって得られる。プラスミドpRSV-neo(ATCC)が選択マーカーとして含有されている。クローン化細胞系を、G418(Gibco製)0.5mg/mlを含有するPRMI 1640培地中で選択し、次いで循環クローニングし、培地中で増殖させた。

【0169】

ヒトsstレセプターに相当する遺伝子(プローブとしてゲノムλクローンを使用してPCR法によって得られる)は、Graeme Bell博士(米国シカゴ大学)から提供された。得られた1.2 kbのPCR断片は、21 bpの非転写5'領域と、解読領域全体と、55 bpの非転写3'領域とを含んでいた。このクローンをプラスミドpBSSK(+)のEcoRI部位に挿入した。挿入断片は、哺乳動物において発現ベクターpCMV5中でサブクローン化するための1.2kbのHindIII-XbaI断片の形で回収される。安定な方法でsstレセプターを発現するクローン化細胞系を、リン酸カルシウム共沈法を使用してCHO-K1細胞(ATCC)に移入することによって得た。プラスミドpRSV-neo(ATCC)を選択マーカーとして含有させた。クローン化細胞系をG418(Gibco製)0.5 mg/mlを含有するPRMI 1640培地中で選択し、次いで循環クローニングし、培地中で増殖させた。

【0170】

ヒトのsstレセプターを安定な方法で発現するCHO-K1細胞を、ウシ胎児血清10%とgeneticin 0.4mg/mlとを含有するPRMI 1640培地中で培養した。培養細胞を0.5mM EDTAを用いて採取し、500Gで約4℃で約5分間遠心分離した。得られたペレットをTris(pH 7.4) 50mMに再懸濁し、500Gで約4℃で約5分間、2回遠心分離した。得られた細胞を超音波処理することにより溶菌し、次いで39000Gで4℃で約10分間遠心分離した。得られたペレットを前記と同じ緩衝液に懸濁し、50000Gで約4℃で約10分間、遠心分離し、得られたペレット中の細胞膜を-80℃で保存した。

【0171】

[¹²⁵I-Tyr¹¹]SRIF-14との結合の競争阻害反応を、96ウエルのポリプロピレン製プレート中で二重に行った。前記の細胞膜(タンパク質10μg/ウエル)を、

$[^{25}\text{I-Tyr}^{11}]\text{SRIF-14}$ (0.05 nM) と共に、BSA 0.2%、 MgCl_2 5 mM、Trasyolol 200K IU/ml、バシトラシン 0.02 mg/ml、フェニルメチルスルホニルフルオリド 0.02 mg/ml を含有する HEPES 50 mM 緩衝液 (pH 7.4) 中で約 37°C で約 60 分間インキュベートとした。

細胞膜に結合した $[^{25}\text{I-Tyr}^{11}]\text{SRIF-14}$ を、濾過装置 Filtermate 196 (Packard 社製) を使用して、0.1% ポリエチレンイミン (P.E.I.) を予め含浸させた GF/C ガラス繊維製濾過板 (商品名 Unifilter, Packard 社製) で直接濾過することにより、遊離の $[^{25}\text{I-Tyr}^{11}]\text{SRIF-14}$ から分離した。得られた濾液を 50 mM HEPES 緩衝液を用いて約 0 ~ 4 °C で約 4 秒間洗浄し、その放射能をカウンター (商品名 TopA Count, Packard 社製) を使用して測定した。

結合全体から非特異的結合 (0.01 μM の SRIF-14 の存在下で測定した) を差し引くことによって特異的結合を得た。結合に関するデータを、コンピューター支援非線形抑制分析 (MDL) により分析し、阻害定数 (K_i) を測定した。

本発明の化合物のアゴニスト及びアンタゴニスト特性の決定は、下記に示す試験法を使用して行った。

【0172】

官能試験：細胞内 cAMP の産生の抑制

ヒトのソマトスタチンレセプター (SRIF-14) のサブタイプを発現する CHO-K1 細胞を 24 ウェルのプレート中で、10% ウシ胎児血清と geneticin 0.4 mg/ml とを含有する RPMI 1640 培地中で培養した。培地は実験の前日に代えた。

細胞 10^5 個/ウェルの割合の細胞を、3-イソブチル-1-メチルキサンチン (IBMX と略記する) 0.5 mM を補足した 0.2% BSA を含有する新しい RPMI 培地 0.5 ml で 2 回洗浄し、次いで約 37°C で約 5 分間インキュベートした。

フォルスコリン (FSK と略記する) 1 nM を 37°C で 15 ~ 30 分間加えることによって、サイクリック AMP の産生を促進させた。

アゴニスト化合物のソマトスタチンの抑制効果を、FSK (1 μM)、SRIF-14 ($10^{-12}\text{M} \sim 10^{-8}\text{M}$) 及び供試化合物 ($10^{-10}\text{M} \sim 10^{-5}\text{M}$) を同時に加えることによって測定した。

化合物のアンタゴニスト効果を、FSK (1 μM)、SRIF-14 (1 ~ 10 nM) 及び供試

化合物(10^{-10} M $\sim 10^{-5}$ M)を同時に加えることによって測定した。

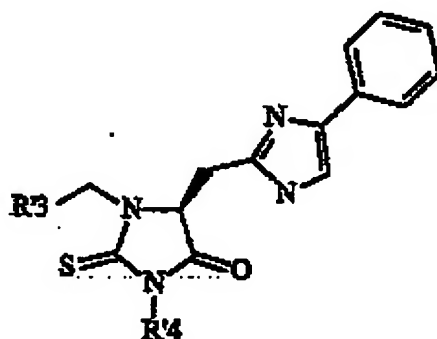
反応溶媒を除去し、0.1N HCl 200mlを加えた。cAMPの量を放射線免疫学的試験(FlashPlate SMP001A kit、New England Nuclear製)により測定した。

【0173】

結果：

前記の方法に従って行った試験により、本発明の一般式(I)で示される化合物がソマトスタチンレセプターの複数のサブタイプの少なくとも一つに対して良好な親和性をもつこと、代表的な化合物について、特に下記の表I及び表IIに示す化合物について阻害定数 K_i が1マイクロモル(μ mol)よりも低いことが例証された。

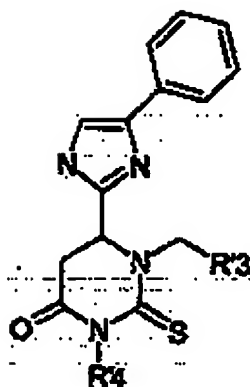
【0174】



R3	R4	K_i
	$(CH_2)_3NH_2$	$< 1\mu M$
	$(CH_2)_4NH_2$	$< 1\mu M$
	$(CH_2)_5NH_2$	$< 1\mu M$
	$(CH_2)_6NH_2$	$< 1\mu M$
	$(CH_2)_3NH_2$	$< 1\mu M$
	$(CH_2)_4NH_2$	$< 1\mu M$
	$(CH_2)_5NH_2$	$< 1\mu M$
	$(CH_2)_6NH_2$	$< 1\mu M$

表I

[0175]



R3	R4	K _i
	(CH ₂) ₄ NH ₂ (CH ₂) ₅ NH ₂ (CH ₂) ₆ NH ₂ (CH ₂) ₆ NMe ₂	< 1μM < 1μM < 1μM < 1μM
	(CH ₂) ₅ NH ₂ (CH ₂) ₆ NH ₂ (CH ₂) ₆ NMe ₂	< 1μM < 1μM < 1μM
	(CH ₂) ₅ NH ₂ (CH ₂) ₆ NH ₂ (CH ₂) ₆ NMe ₂	< 1μM < 1μM < 1μM
	(CH ₂) ₅ NH ₂ (CH ₂) ₆ NH ₂ (CH ₂) ₆ NMe ₂	< 1μM < 1μM < 1μM
	(CH ₂) ₅ NH ₂ (CH ₂) ₆ NH ₂ (CH ₂) ₆ NMe ₂	< 1μM < 1μM < 1μM
	(CH ₂) ₆ NMe ₂	< 1μM

表II

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 00/02164

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER			
IPC 7.	C07D233/86	C07D233/78	C07D403/06
	C07D409/14	C07D407/14	C07D413/14
	A61K31/505	A61P5/02	C07D405/14
			C07D403/04
			C07D417/14
			A61K31/415
			/(C07D403/06, 233/00,
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC			
B. FIELDS SEARCHED			
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)			
IPC 7 C07D A61K A61P			
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched			
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)			
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data			
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	
A	WO 97 43278 A (NOVONORDISK AS ;ANDERSEN HENRIK SUNE (DK); ANKERSEN MICHAEL (DK);) 20 Novembre 1997 (1997-11-20) claims examples	1-14	
A	SCICINSKI J J ET AL: "The solid phase synthesis of a series of tri-substituted hydantoin ligands for the somatostatin SST5 receptor" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, GB, OXFORD, vol. 8, no. 24, 15 Decembre 1998 (1998-12-15), pages 3609-3614, XP004150376 ISSN: 0950-894X page 3612	1-14	
-/-			
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.			
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier document but published on or after the international filing date "C" document which may create doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "D" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "E" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "F" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the invention but cited to understand the principle or theory underlying the invention "G" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "H" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "I" document member of the same patent family			
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report	
25 Septembre 2000 (25.09.00)		12 Octobre 2000 (12.10.00)	
Name and mailing address of the ISA/		Authorized officer	
E.P.O.			
Facsimile No.		Telephone No.	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 00/02164

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 233:00, (C07D403/04, 239:00, 233:00), (C07D403/1A, 239:00, 233:00, 209:00) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data bases consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98 45285 A (PASTERNAK ALEXANDER ; PATCHETT ARTHUR A (US); CHAPMAN KEVIN (US); Y) 15 Octobre 1998 (1998-10-15) claims	1-14
A	WO 98 38546 A (NOVODORDISK AS) 30 Decembre 1998 (1998-12-30) abstract; claims	1-14
A	WO 93 13045 A (MIYADERA KAZUTAKA ; TAIHO PHARMACEUTICAL CO LTD (JP); WIERZBA KCHST) 2 april 1998 (1998-04-02) abstract	
A,P	WO 99 64401 A (BALCERA MARIE ODILE ; THURIEAU CHRISTOPHE ALAIN (FR); MOINET CHRIST) 16 Decembre 1999 (1999-12-16) claims	
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C		
<input checked="" type="checkbox"/> See patent family member		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier document but published on or after the international filing date "L" document subject to known doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition, or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 25 Septembre 2000 (25.09.00)		Date of mailing of the international search report 12 Octobre 2000 (12.10.00)
Name and mailing address of the ISA E.P.O		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 00/02164

C (Classification): DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A,P	WO 99 64420 A (GALCERA MARIE ODILE ;THURIEAU CHRISTOPHE ALAIN (FR); BIGG DENNIS C) 16 décembre 1999 (1999-12-16) abstract; claims	1-14
A,P	WO 99 65942 A (SOD CONSEILS RECH APPLIC ;GORDON THOMAS D (US)) 23 décembre 1999 (1999-12-23) abstract; claims	1-14
A	LIU S ET AL: "Nonpeptide somatostatin agonists with sst4 selectivity: syntheses and structure-activity relationships of thioureas" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, US, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, vol. 41, no. 24, 1998, pages 4693-4705, XP002136780 ISSN: 0022-2623 the whole document	1-14
A	LIU S ET AL: "2-PYRIDYLTHIOUREAS: NOVEL NONPEPTIDE SOMATOSTATIN AGONISTS WITH SST4 SELECTIVITY" CURRENT PHARMACEUTICAL DESIGN, NL, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS, SCRIPTHOL, vol. 5, no. 4, 1999, pages 255-263, XP000882348 ISSN: 1381-6128 the whole document	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/02154

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9743278 A	20-11-1997	AU 2764797 A EP 0912551 A	05-12-1997 06-05-1999
WO 9845285 A	15-10-1998	AU 6946098 A EP 0977751 A	30-10-1998 09-02-2000
WO 9858646 A	30-12-1998	AU 7907198 A EP 1019050 A ZA 9805410 A	04-01-1999 19-07-2000 04-01-1999
WO 9813045 A	02-04-1998	AU 699728 B AU 4222597 A CA 2238331 A EP 0884051 A	10-12-1998 17-04-1998 02-04-1998 16-12-1998
WO 9964401 A	16-12-1999	AU 4425799 A	30-12-1999
WO 9964420 A	16-12-1999	AU 4553699 A	30-12-1999
WO 9965942 A	23-12-1999	AU 4822399 A	05-01-2000

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	識別記号	F I	カード (参考)
A 6 1 P	1/12	A 6 1 P	1/12
	1/16		1/16
	1/18		1/18
	3/04		3/04
	3/06		3/06
	3/10		3/10
	5/00		5/00
	5/06		5/06
	9/00		9/00
	9/10		9/10
	11/00		11/00
	11/02		11/02
	13/00		13/00
	13/12		13/12
	17/02		17/02
	17/06		17/06
	19/00		19/00
	19/02		19/02
	19/10		19/10
	25/00		25/00
	25/04		25/04
	25/28		25/28
	29/02		29/02
	31/04		31/04
	35/00		35/00
	35/02		35/02
	37/06		37/06
C 0 7 D	233/86	C 0 7 D	233/86
	403/04		403/04
	403/06		403/06
	403/14		403/14
	405/14		405/14
	409/14		409/14
	417/14		417/14
// C 0 7 M	7:00	C 0 7 M	7:00

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW); EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EB, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(72)発明者 ボアトー、リディエ

フランス国 エフ-74270 ル クランラン
ンビセトル、リュ アナトール フランス、2

(72)発明者 ツリオー、クリストフ

フランス国 エフ-75016 バリ、アヴェニ
ユ クレベ、34

(72)発明者 ブローレル、ヴァレリエ

フランス国 エフ-91190 ジーフ シュ
ル イベット、リュ フラ フェルム
ド ペルビル、5

Fターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB03 CC25
CC29 CC62 CC81 CC92 DD06
DD08 DD25 DD29 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC73 BC82
GA02 GA03 GA07 GA10 GA12
MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA08
ZA16 ZA33 ZA34 ZA36 ZA43
ZA59 ZA68 ZA70 ZA72 ZA75
ZA81 ZA89 ZA96 ZA97 ZB02
ZB11 ZB26 ZB35 ZC03 ZC33
ZC35